

INSTITUTO DE ESPAÑA

ANALES
de la
REAL ACADEMIA
NACIONAL
DE
FARMACIA



2006

VOLUMEN LXXII

Núm. 2

Publicación trimestral

Domicilio de la Academia

FARMACIA, 11

28004 MADRID

La evolución y el ascenso bioquímico-molecular del hombre: del Big Bang a la conciencia valórica

MARIO SAPAG-HAGAR

*Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia
Profesor Emérito-Universidad de Chile*

A la memoria siempre viva del Profesor Doctor Ángel Santos Ruiz, maestro generoso que, con sabiduría y humanidad, me transmitió su entusiasmo por la Bioquímica, agonista del alma que contribuyó también a mantener nuestra amistad y afecto a ambos lados del Atlántico.

1. INTRODUCCIÓN

Al momento de examinar la asociación de hitos que han marcado la historia de la Ciencia, se deduce que los sistemas basados en grandes ideas unificadoras suelen asociarse, consciente o inconscientemente, con pensamientos o creencias acerca del destino humano y de su origen.

A este ámbito pertenecen la «Teoría de la Evolución Biológica de Darwin» (a quien se le llamó, acertadamente, el «Newton de la Biología»), y la «Teoría Molecular del Código Genético», eje de la Biología Molecular que ha permitido, como ya lo señaláramos en otra oportunidad (1), la manipulación por ingeniería genética de la información hereditaria misma con lo cual ha abierto la posibilidad de intervenir en la evolución de los seres vivos.

A Darwin corresponde el gran mérito de haber hecho que la evolución, como *fuerza creadora de materiales y formas*, fuera un

hecho inobjetable, un concepto unificador y un proceso continuo y comprensible en el que, a través de la orientadora *selección natural*, se generen inevitablemente nuevas formas, estructuras y funciones, así como mejoras autoadaptables al medio, las que se traducen en un avance en la organización general de los seres vivos (1).

Pero como las propiedades de los seres vivos se deben a las características e interacciones de las moléculas que las componen, en una verdadera suerte de anatomía molecular, los biólogos se han preocupado de perseguir a las moléculas que constituyen los organismos vivos y, con ayuda de los cosmólogos, han rastreado su origen hasta la creación de la materia inanimada misma tras la gran explosión (Big Bang) que originó sus primeros elementos.

La Ciencia ha desplegado, desde hace ya mucho tiempo, sus mejores esfuerzos y reflexiones para alcanzar una visión unificada de la realidad intentando suprimir algunos desniveles evolutivos, todavía inexplicables, entre *materia inanimada (o inorgánica)*, *vida* y *conciencia valórica*, desafío que está a punto de lograr, aún cuando se le sigue resistiendo la unificación de la aparición de los fenómenos de conciencia a partir del sistema nervioso (2).

Los tres desniveles evolutivos anteriormente descritos, materia inanimada, vida y conciencia valórica, tienen su interpretación, respectivamente, a través de tres grandes creadores de nuevos materiales y formas: el **Big Bang**, el **ADN** y la **mente**.

En el presente trabajo desarrollaremos actualizada y secuencialmente estas tres etapas evolutivas cuya máxima expresión es el **hombre**, con el propósito de alcanzar una comprensión bioquímico-molecular de él que incluya, además, su pensamiento lógico y su conciencia ética y valórica (*Homo moralis*) en las cuales se basan sus características humanas y su preeminencia sobre los otros seres vivos que lo precedieron. Para ello, consideraremos el equilibrio entre lo genético y su entorno (medio ambiente) que hace que el hombre, más que *Homo sapiens*, sea el *Homo humanus* que señalaba Cicerón. Tanto la naturaleza con sus caracteres hereditarios, como el ambiente, explican en su interacción la conducta humana y una voluntad libre influida por el instinto (genes, cultura, experiencia, entorno). No se trata ya de la herencia o naturaleza frente al ambiente sino de la herencia a través del ambiente (3). Así, la vida y el

hombre mismo se han convertido en objetos de investigación y no sólo de revelación.

Antes de describir las etapas evolutivas de la materia y de la vida, que desembocan en el hombre, analizaremos algunos conceptos básicos de carácter biológico, cultural, filosófico y sociológico del gran proceso creador e integrador que es la evolución, así como la ya clásica controversia entre ciencia y religión.

2. LA EVOLUCIÓN: UN GRAN PROCESO CREADOR Y UNIFICADOR

*El hombre es la Evolución
hecha consciente de sí misma.*

J. HUXLEY

2.1. La evolución del hombre: de la evolución biológica a la evolución cultural

El que la humanidad tiene un origen bioevolutivo es una conclusión científica de la cual no cabe duda razonable alguna, aun cuando resten detalles por investigar y descubrir. La adaptación de una especie a su ambiente es el proceso principal que mueve y dirige la evolución biológica. La adaptación se produce gracias a la **selección natural**, es decir, debido a la reproducción diferencial de las variantes genéticas existentes en la especie del ser humano, ya que sólo en él la cultura constituye un método de adaptación más rápido y poderoso, puesto que aún durante los últimos milenios ha adaptado el ambiente a sus genes con más frecuencia que los genes al ambiente, sin necesidad de recurrir a mutaciones, lo que conduce a que la Humanidad sea la especie más evolucionada sobre la Tierra.

Es conveniente, sin embargo, tener presente que la evolución biológica, en la que desempeñó un papel principal el ADN de los genes hace ya más de 3.000 millones de años, y cuya máxima expresión biogénica se alcanzó en el hombre, fue precedida por la evolución prebiótica o cosmológica, basada en los cambios energéticos y de la materia inanimada, apareciendo los átomos y las moléculas

que constituirían los sillares de la vida. En esta última etapa, hace un millón y medio de años, se alcanzaría la creación de la mente humana (noogénesis) caracterizada por los inicios del pensamiento lógico y la conciencia valórica.

La evolución es un proceso continuo del ser humano, el cual, al igual que los demás organismos, sigue aún evolucionando. Si no fueran capaces de adaptarse a los cambios de su medio ambiente, quedarían condenados a la extinción. La especie humana continúa evolucionando al cumplir con las dos condiciones fundamentales para toda evolución biológica: una gran diversidad genética y cambios ambientales, lo que se traduce en una selección natural que lleva a la transmisión de variantes genéticas. Si la evolución se prolonga en una dirección más o menos determinada durante un periodo suficientemente largo, se hacen observables los cambios, como ha ocurrido con el aumento de tamaño del cerebro del hombre de 500 a 1.400 cc en los últimos millones de años.

Entre las adaptaciones más recientes del ser humano se encuentran: la piel clara para absorber mejor la vitamina D, especialmente en las latitudes más nubosas; un gen para ayudar a digerir la leche, alimento que otras especies sólo consumen en la infancia; en los asiáticos, un nuevo gen que provoca intolerancia al alcohol.

Hay, pues, amplia evidencia de que la selección natural ha sido la fuerza principal de nuestra evolución en los últimos diez mil años y no hay razón para suponer que el proceso esté detenido.

La evolución humana se diferencia de la de los demás organismos por tener dos dimensiones: una biológica, por transmisión de información genética, y otra cultural, basada en la transmisión no genética de información.

Esta última, la cultural, es específicamente humana y constituye «el conjunto de ideas vivas que el tiempo posee y de las cuales el tiempo vive» (4). Las evoluciones biológica y cultural son interdependientes, dependiendo enteramente la existencia de la cultura de la naturaleza y cualidades de la base biológica cuyo poder de adaptación se extiende, a su vez, sobremanera, gracias a la cultura, la que constituye la fuente más importante de los cambios ambientales que determinan la evolución biológica del hombre.

Las dos dimensiones de la evolución humana, biológica y cultural, responden a las dos clases de herencia, genética y cultural, existentes en el ser humano, que Medawar denomina, respectivamente, herencias endosomática y exosomática (5).

En 1976, Dawkins introdujo el término *meme* como un equivalente cultural del gen. El meme representaría un replicador de entidades culturales y la base de la continuidad cultural, así como el gen es un replicador de rasgos o caracteres biológicos, base de la herencia. Memes pueden ser ideas, conceptos, conductas, estilos de vida, etc. Utilizan a las personas para perpetuarse, al igual que los genes que portan los seres humanos percibles que les permiten perpetuarse y replicarse para luego desaparecer. Los memes se sirven de una capacidad fundamentalmente humana: la imitación (modas, costumbres, etc.). Así, las culturas se podrían interpretar como inmensos aparatos de replicación. Al igual que los genes, los memes mutan y se transforman al traspasarse a otros individuos o comunidades. Las culturas no serían, pues, sino conjuntos de estas unidades fundamentales o memes.

J.-P. Changeux, por ejemplo, llega a identificar un cuadro artístico como un «meme» de una complejidad extrema o, más bien, una «síntesis compleja de memes» cuya transmisión y propagación se llevan a cabo a través del cerebro del artista, de un lienzo a otro en la obra del pintor y de la obra de un pintor a otro. El historiador intenta, por otra parte, reconstruir una evolución de un artista mediante la búsqueda de elementos variables en el conjunto de una masa relevante de invariantes que caracterizan el estilo del pintor o de la colectividad de artistas a la que pertenece. Intenta reconstruir una evolución que, a la postre, sólo es realizable porque el pintor, a la vez que inventa, toma de sí mismo y principalmente de los demás, esquemas, figuras y formas *que se convierten en otras tantas unidades de réplica, de «memes», que se perpetúan a lo largo de la historia* (6).

La teoría de Dawkins proporciona un valioso modelo sintético y un apoyo biologizador. La evolución cultural es, sin duda, mucho más rápida que la evolución biológica (genética). La reproducción aculturada de memes representaría una clonación cultural sin duda tan peligrosa como la biológica (2, 7, 8).

2.2. El hombre, un ser tridimensional

Es conveniente destacar tres niveles constitutivos en el hombre: *a)* lo corporal (orgánico); *b)* lo psicológico (mente-conciencia sensorial); *c)* lo axiológico (valores): conciencia moral, espíritu libertario. A este último también se le añade la necesidad de explicar, desde una perspectiva bioquímico-genética, nuestra conducta como seres humanos.

La selección natural es un proceso que no tiene en sí objetivos, pero el hombre sí los tiene constituyéndose éste en la única especie biológica consciente de su evolución y con el poder de moldearla en conformidad a sus propias necesidades imperiosas, dirección evolutiva que constituye un asunto ético de gran importancia para la Humanidad por su creciente gravitación sobre su comportamiento. El ser humano no es sólo *Homo sapiens*, también es, como ya dijimos, *Homo moralis*, un ser ético por su naturaleza biológica intrínseca que le permite anticipar las consecuencias de sus propias acciones y discernir su comportamiento bueno o malo, moral o inmoral, según las normas generadas por la evolución cultural y no por la biológica. El comportamiento ético requiere o depende de la capacidad de hacer juicios de valor y, a la vez, de elegir entre varias líneas alternativas de acción.

2.3. ¿Qué es el hombre?: Evolución, Verdad y Ciencia

«El hombre, centro de perspectiva, es al propio tiempo centro de construcción del Universo. Hacia él es donde hay que orientar finalmente toda ciencia»

TEILHARD DE CHARDIN

Gracias a la Ciencia puede el hombre decir como Don Quijote, pero con más fundada razón, «yo sé quien soy y quien puedo ser». El hombre es producto de un proceso evolutivo que aún continúa y que irá determinando lo que, en cada etapa, llegará a ser (9).

A decir de Zubiri: «la Ciencia no es una simple adición de verdades que el hombre posee, sino el despliegue de una inteligencia

poseída por la verdad», aludiendo a la búsqueda de las propias raíces en lo más profundo de uno mismo, lo cual es, simultáneamente, lo más externo y radical, lo superior. Esto equivale a llegar a conocer lo primordial de la realidad misma, poder de lo real que representa, en sí mismo, la unidad intrínseca de la realidad y la inteligencia.

El concepto de evolución orgánica constituye, junto a los conceptos de célula y de organismo, uno de los más importantes principios básicos de la Biología. La evolución orgánica es el desarrollo progresivo de animales y plantas a partir de ancestros de formas y funciones diferentes. Es un proceso muy lento, que se mide en tiempo geológico. El término evolución se aplica, en general, a cualquier aumento en complejidad a través del tiempo, tales como la evolución del sistema solar, la evolución orgánica de los seres vivos, la evolución del hombre y de la sociedad humana, etc. La similitud fundamental de los organismos apoya la existencia de un ancestro común a todos ellos. El protoplasma y la célula y sus manifestaciones de vida —metabolismo, crecimiento y reproducción— son esencialmente los mismos en todos los organismos. Los cambios en la constitución genética de un organismo pueden deberse a nuevas condiciones, a bricolaje, a mutaciones de los cromosomas o a mutaciones de los genes.

La combinación de la teoría de la selección natural de Darwin y la teoría de las mutaciones de De Wries es lo más aceptado por los biólogos modernos.

En la sociedad humana deben convivir los investigadores de la verdad terrena sin negar ni combatir *a priori* la trascendencia de lo absoluto que plantean la religión y la filosofía.

Claude Bernard decía que «en todos los conocimientos humanos y en todas las épocas hay una mezcla, en proporción mayor y menor, de tres cosas: religión, filosofía y ciencia». Las tres se depuran y se perfeccionan la una con la otra.

Pasteur, por otra parte, afirmaba que «en cada uno de nosotros hay dos seres: el hombre de ciencia, que hace tabla rasa de todo y quiere remontarse hasta el conocimiento de la naturaleza por medio de la observación, la experiencia y el raciocinio, y el hombre sensible, que vive de la tradición, de la fe, de los sentimientos» (10). Hay

mucho de verdad en aquello de que la Ciencia y el Humanismo han de constituir un solo brazo en vez de un monolítico muro que separa injustificadamente razón y sentimiento.

Al igual que en Pasteur, en no pocos hombres de ciencia coexisten, sin mutua interferencia y sin implicación entre ellas, estas dos formas de vida.

La verdad, más que cuestión de «explicaciones», lo es de «actitudes» profundas de las personas. Estar a favor de la verdad no significa poseer la verdad, sino más bien ir tras ella, buscarla, investigarla y «dejarse poseer o estar poseído» por ella.

En la presente exposición deseamos reflexionar sobre algunos aspectos esclarecedores del origen y evolución de la vida a partir de lo inanimado hasta culminar en el hombre, valiéndonos de los aportes de la física, la química, la bioquímica, la genética, la sociología, la antropología y otras ramas de las ciencias del hombre.

De esta manera, aspiramos a llegar a una concepción coherente de lo que es el hombre en conformidad con la ciencia de hoy hasta alcanzar una posición que nos permita, con el tiempo, decir: *Ecce homo*, pero desde una perspectiva distinta a la de Pilato. Éste, tras haber hecho flagelar a Jesús, lo hizo adelantarse hasta el balcón que daba sobre la plaza y gritó: «*Ecce homo* (he aquí al hombre)» (Jn 19,5). La historia se encargaría de transcribir estas palabras, a la vez misteriosas y proféticas de Pilato que, en realidad, iban mucho más allá de lo que él mismo sospechaba pues, como bien lo ha dicho José Martín Descalzo, cruzarían la historia como una profecía: Jesús era verdaderamente hombre, el hombre verdadero, el de la dimensión biológica impregnada de la consiguiente primera humanidad, el primer hombre de la Humanidad nueva que sólo en él alcanzaría toda su plenitud, la del hombre más humano, el *Homo humanus*, que ya mencionamos. En ese instante Pilato no podía comprender esa situación en toda su trascendente humanidad y en todo su dolor. El *Ecce homo* constituiría, en Jesús, el motivo y símbolo del más encendido amor y entrega a los demás; en cambio, en Pilato, llegaría a ser el símbolo de la cobardía.

3. EL FENÓMENO DE LA VIDA Y SU NATURALEZA

3.1. Filosofía y biología de la vida

La mayoría de los biólogos cree en la existencia independiente de un mundo de objetos que el hombre percibe a través de sus órganos de los sentidos. Dados los mismos instrumentos, todos los seres humanos normales son capaces de encontrar las mismas propiedades en un objeto externo. Para el biólogo esta uniformidad de percepción por diferentes individuos de la misma especie significa que los objetos existen más allá y aparte de las mentes que los perciben. En consecuencia, un biólogo no cree que la mente sea la única realidad. De hecho, no conocemos del todo las relaciones existentes entre el cuerpo y la mente. Sin embargo, la validez de nuestro conocimiento no depende de nuestra comprensión de cómo conocemos. El mundo que el hombre posee es el que él mismo se construye en base a sus sentidos y la Ciencia se constituye en una progresiva aproximación del hombre al mundo real (Max Planck). Tal como se indica en la Figura 1, cuando la radiación que llega a la retina es de 760 nm, vemos los objetos que poseen color rojo en tanto que, a 590 nm, vemos los de color amarillo. Sin embargo, si la radiación que incide sobre nuestra retina es la asociación de 760 nm (rojo) + 535 nm (verde), lo que vemos es el color amarillo (que corresponde a 590 nm), es decir, que, dadas dos situaciones diferentes, la apreciación sensorial es la misma (2). No todos los animales tienen idénticas características y capacidad sensorial, puesto que dependen de su particular evolución.

λ (nm)	Color
760	rojo
535	verde
590	amarillo
760 + 535 (rojo) (verde)	amarillo

FIGURA 1. *Percepción sensorial y mundo real.*

Bergson sostenía que el ser humano se puede explicar a partir de un proceso de evolución y apoyaba que la función de los sentidos no era la de representar la realidad circundante sino la de estimular reacciones como protección ante los peligros del entorno, razón por la cual no representan hoy fielmente el mundo real. Además, invocaba la presencia en las especies, evolutivamente, de un impulso que denominó «corriente o fuerza vital» (*élan vital*) que impulsa a una mayor individualidad (11).

Ortega y Gasset hacía notar que los fenómenos vitales comienzan donde concluyen los fenómenos mecánicos: «el enamorado que se consume de deliquio contemplando el divino óvalo de la faz amada, no se extasía ante una disposición oval de átomos, y la liebre que huye del galgo no huye de una ecuación físico-química (la de la radiación luminosa)». Y añadía: «medio biológico es sólo aquello que existe vitalmente para el organismo. Hay un mundo para cada especie; hay un mundo para el hombre y otro para el águila, y otro para la araña. No sólo el organismo se adapta al medio, sino que el medio se adapta al organismo. El cuerpo es sólo la mitad del ser viviente; su otra mitad son los objetos que para él existen, que él percibe y que lo incitan a moverse, a vivir». Para entender una vida, humana o animal, hay que hacer antes el inventario de los objetos que integran, con sus cualidades percibibles, su mundo propio, lo que Ortega denomina «su paisaje», su medio vital (4).

Nada hay en el mundo físico que no tenga su correspondencia psicológica, y viceversa, para el ser humano. Así, Goethe cantaba esa hermandad entre alma y espacio, el mundo como expresión del alma:

*nada hay dentro, nada hay fuera;
lo que hay dentro, eso hay fuera.*

3.2. Materia viva y no viva: vitalismo y mecanicismo (12)

Distinguir lo vivo de lo inerte o abarcar en una misma definición al ternero, el plátano y la bacteria no es nada fácil, requiriendo cierta flexibilidad al momento de hacerlo. Las formas vivas se pueden individualizar por poseer una membrana celular (los pluricelulares además poseen un cuerpo), por su capacidad de intercambiar

materia y energía con su entorno, por crecer y reproducirse y por la capacidad de responder a los estímulos externos.

Respecto a un criterio simple que permita distinguir entre materia viva y no viva, la complejidad del fenómeno vital y su naturaleza esencialmente misteriosa hace de ello un tema de conjetura. En general, existen dos aproximaciones opuestas para entender el fenómeno de la vida: el mecanicista y el vitalista.

El mecanicista considera que un organismo vivo es una máquina, cuyas partes e interacciones obedecen a las mismas leyes de la física y de la química que conocemos en el mundo no viviente. El vitalista, en cambio, estima que las leyes físicas y químicas ordinarias no son suficientes para explicar el fenómeno de la vida y que la condición de estar vivo se debe a otro factor del cual no sabemos nada, pero cuya existencia debemos asumir. Está claro que el primer punto de vista, el mecanicista, ha sido el más fructífero en la investigación científica y si bien no prueba que la vida es un mecanismo, al menos sugiere que el abordaje práctico y metodológico implica la hipótesis de que las leyes de la física y de la química explican la materia viva. De aquí que los biólogos modernos son mecanicistas en el abordaje experimental cualesquiera que sean sus convicciones fundamentales.

A todo aquel que se ha introducido en cualquiera de las ramas de la biología le llama la atención la gran variedad de organismos vivos existentes en nuestro planeta y, más aún, le sorprende que esto no guarde consonancia con lo reducido de los procesos físico-químicos y estructuras atómicas, moleculares y celulares empleados para llevar a cabo esta maravillosa diversidad de organismos vivos. Es decir, que la naturaleza es pródiga en seres vivos pero no en mecanismos. Lo que podría parecer una complejidad inexplicable no lo es por la sorprendente unidad que presenta la materia viva en composición, estructura y función, acompañada de un origen común y una admirable evolución química y biológica develada a través de la capacidad racional de la mente del hombre plasmada en un árbol de la vida común a todos los seres vivientes.

3.3. Organicismo y atomicismo

Por otra parte, algunos biólogos sostienen que la dinámica de funcionamiento del organismo como un todo no equivale a la suma de las acciones o funciones de sus partes separadas sino que a éstas las trasciende la dinámica del todo. En otras palabras, el todo no es funcionalmente la suma de sus partes. Esta corriente de pensamiento constituye la denominada hipótesis del organicismo en oposición a la hipótesis atomística que sostiene que la conducta del organismo no es más que la suma de sus funciones separadas. Los seguidores de cualquiera de estas hipótesis suelen ser mecanicistas en su interpretación general de la vida (12).

3.4. Origen y evolución de la vida

Si bien no ha sido posible demostrar el origen espontáneo de la vida, la hipótesis de trabajo del mecanicismo implica que, de alguna manera, la materia viva surgió o se derivó de la no viva.

Una teoría alternativa opuesta es la teoría de una creación específica de la materia viva por intervención divina (no necesariamente de todas las formas de vida). Henderson ha enfatizado la relación recíproca entre medio ambiente y organismo así como en lo adecuado de las cualidades del cosmos para sostener la vida, sugiriendo que ambas evoluciones, mecánica y orgánica, son esencialmente una sola y que el universo es biocéntrico, es decir, que el hecho más central y más fundamental es la vida y no la materia inerte.

Varios biólogos y filósofos, como lo destaca G. Alexander (12), han sugerido la presencia, en la evolución, de una fuerza directriz y controladora, ya sea externa o interna, lo que ayudaría a explicar el porqué los paleontólogos no encuentran todas las infructuosas variaciones desde una secuencia evolutiva, las cuales son necesarias para una explicación por selección natural.

3.5. La controversia Ciencia-Religión

*«Él moraba en el principio
y principio no tenía,
Él era el mismo principio,
Por eso de él carecía»*

S. JUAN DE LA CRUZ

La Historia muestra numerosas y desafortunadas controversias entre los defensores de las principales religiones y los científicos, controversias que, las más de las veces, han estado basadas en superficialidades ya sea de fe o de conocimiento. Estos dos últimos ámbitos representan puntos de vista diferentes pero no necesariamente opuestos radicando las controversias, en su mayor parte, en la evolución orgánica, especialmente en su aplicación al hombre. Los opositores de la doctrina evolutiva, ninguno de los cuales es de formación biológica, coinciden en un punto de vista común que no es compatible con los descubrimientos de la Biología. La inconsistencia de esta postura se debe a que su fundamento es la interpretación literal de la Biblia (más específicamente del Antiguo Testamento) y el estricto apego a cada palabra de las diferentes traducciones. Por supuesto que los puntos de vista de los llamados «creacionistas» religiosos no son consistentes con los descubrimientos de la Biología ni tampoco respecto a los hallazgos en otros campos. Hay muchos casos históricos en los cuales algunos grupos de creyentes hicieron ver la intervención divina como un fenómeno que después fue explicado como debido a causas naturales. Todos hemos sido testigos del poder de la selección natural. Así, hace poco más de cincuenta años, los médicos mantenían una confianza ciega en los antibióticos y hoy día, en cambio, vemos cómo un número cada vez más grande de bacterias son resistentes a ellos a través de un proceso de selección natural. Por lo mismo, no disponemos de una vacuna permanente contra la gripe ya que el virus muta rápidamente y se adapta no respondiendo a la acción de los anticuerpos. Lamentablemente, los fanáticos religiosos no suelen convencerse de aquello que constituye una evidencia para el científico y ponen su fe en los dictados de la religión, negando la evidencia que le proporcionan sus propios sentidos. Lo crucial de esta controversia radica en una diferencia fundamental de los puntos de vista, la que implica la naturaleza de la

realidad misma. Ha quedado ampliamente demostrado, por el gran número de biólogos y otros evolucionistas que apoyan activamente a instituciones religiosas, que no hay ninguna inconsistencia entre religión verdadera y creer en la evolución, como lo ha ratificado recientemente el propio Vaticano.

Estamos firmemente convencidos de que la natural inquietud de la mente de los seres humanos es un estímulo interior que exige una representación unificada y coherente tanto del mundo en general como del mundo interior. La interacción del hombre con su medio es un escenario en el que la presencia de Dios no debe ser motivo de conflicto sino un punto de partida en que la conversión bidireccional materia-energía y la admirable sucesión de las etapas evolutivas, condujeron a la aparición de la mente humana que nos ha permitido ir develando el maravilloso plan de esta evolución que decursa en sucesivas etapas en las cuales fueron apareciendo progresivas formas y materiales nuevos. Ha sido un largo caminar del hombre el cual, gracias a su inteligencia, conciencia y curiosidad, ha ido conociendo esta interminable y prodigiosa secuencia evolutiva que lo ha llevado a convertirse a sí mismo en objeto de investigación molecular a lo largo de una incesante búsqueda en cumplimiento del anhelo socrático de conocerse a sí mismo (13). El asombro surge ante el maravilloso plan gestador de la vida y de la conciencia propia, como lo expresa John Austin Baker:

«Cuando consideramos la sencillez de alguna unidad fundamental del universo, como el átomo de H, y el hecho de que su potencial para el cambio se limite, según parece, al ascenso o descenso de su nivel de energía y a la mayor o menor excitación de sus componentes, cuando reflexionamos en que con esto se hicieron el colibrí y la ballena, la mente de un Aristóteles y de un Einstein, la música de Händel y las palabras de Shakespeare, el David de Miguel Ángel y la valentía de los hombres buenos, ningún milagro ni portentoso despertará jamás en nosotros tanta admiración como la realidad del orden natural y el misterio del alma humana».

3.6. Sociobiología y competición evolutiva

La Sociobiología, como ciencia que estudia los comportamientos sociales de los seres humanos y de todos los organismos vivos, se basa en la preocupación de estos seres por sacar el mejor partido posible en el juego de la competición evolutiva (reflejos de la teoría darwiniana). R. Dawkins, en su controvertido libro «El gen egoísta» (7), más que centrarse en el organismo individual, adopta el punto de vista en relación a la naturaleza. La teoría del «gen egoísta» es la teoría de Darwin expresada de una manera distinta a la elegida por el naturalista inglés. El punto de vista de Dawkins es que no existen dos caminos al momento de considerar la selección natural: la apreciación desde la perspectiva del gen y la aproximación desde el individuo. Son dos visiones de la misma verdad del neo-darwinismo. En suma, *Dawkins postula que el organismo no sería más que un conjunto de genes que encontraron el medio de optimizar su permanencia y expresión con el máximo de beneficios en el desarrollo evolutivo*; un modo de perpetuarse como el que encontró el huevo al hacer otro huevo. Los genes egoístas están interesados en «vivir» juntos para crear esa reserva genética que son los organismos. La biología molecular más reciente así lo indica (genes saltarines, genes múltiples, etc.). Si la Naturaleza no realizara saltos, la especie humana no existiría. La teoría del «gen egoísta» lleva al espíritu competitivo hasta el interior mismo del organismo, generalizándolo completamente.

3.7. Las enfermedades como instrumento de la selección natural (2, 14)

Las evidencias señalan que las enfermedades, ya sea de carácter hereditario o provocadas por agentes ambientales (biológicos, físicos o químicos), nutricionales, etc., desempeñan un papel importante como factor selectivo en la evolución humana, llegando a ser, en ocasiones, más homicidas que las guerras y los genocidios. Este conjunto de fenómenos patológicos ha producido muchísimas más muertes que las guerras y los desastres naturales a lo largo de la historia evolutiva del hombre. Así, por ejemplo, la mayor parte de los abortos espontáneos son producto de enfermedades hereditarias,

con lo cual la Naturaleza dispone de un filtro selectivo muy importante.

Igualmente, en toda la historia del hombre, las grandes epidemias han afectado fuertemente a pueblos y ciudades. Tal es el caso de la peste negra, considerada como el mayor desastre demográfico biológico-ambiental de toda la historia, llegando a producir la muerte de más del 30 por 100 de la población de Occidente. También la lepra, el paludismo, el cólera, el tifus, etc., han afectado principalmente a los más desheredados, a los que viven en la suciedad y en la miseria y han representado, en gran medida, la historia de la Humanidad, una historia de enfermedad y muerte que supera la protagonizada por guerras y catástrofes naturales y de la cual el arte pictórico ha dejado vívida constancia (15).

Cabe hacer notar que los individuos de grupo sanguíneo 0 resisten mejor la peste que los del grupo A. Son, pues, los peores azares de la resistencia los que nos han hecho nacer después de una serie de enfrentamientos y desastres.

En igual dirección han operado las enfermedades hereditarias como filtro selectivo. Son, pues, las causas genéticas persistentes y las causas naturales las que mueven la selección.

4. LA CUESTIÓN DEL ORIGEN DEL UNIVERSO, DE LA VIDA Y DE LA MENTE: LAS TRES ETAPAS DE LA EVOLUCIÓN

*«El hombre está en medio de la creación,
entre la materia y el espíritu,
entre el tiempo y la eternidad»*

SAN ALBERTO MAGNO

Ya hemos mencionado que son tres las etapas o niveles distintivos de la evolución, proceso que se inicia con la **cosmogénesis**, hace unos 14 mil millones de años, seguida de un nivel biológico o **biogénesis** que comenzó hace 3.500 millones de años, proceso en el cual se originó la vida. En la tercera y última etapa o **noogénesis**, se desarrolló la mente humana hace un millón y medio de años,

dando origen a la aparición del pensamiento lógico y la conciencia valórica, atributos propios del ser humano (16) (Fig. 2).

Los 3 niveles sucesivos de la Evolución	Los 3 constructores de materiales y formas	Creación	Inicio (millones años)
Cosmológico	<i>Big Bang</i>	La materia (átomos, moléculas)	13.600
Biológico	<i>ADN</i>	Genes-Vida (reproducción, energía, información)	3.500
Noológico	<i>La mente humana</i>	Pensamiento lógico conciencia valórica	1,5

FIGURA 2. *Las tres etapas de la evolución.*

4.1. Etapa de cosmogénesis: el Big Bang y la creación del Universo (hace 13.600 millones de años)

«Debemos simplificar las cosas lo más posible pero no más»

A. EINSTEIN

Se inicia hace 13,6 mil millones de años con una gran explosión cuando, en medio de la nada, se produjo una luz muy brillante y un calor enorme (energía) que bordeaba lo infinito, así como una materia de máxima concentración con radio casi cero. Esta hipótesis de la «explosión inicial» se ha denominado también **Big Bang** o «hipótesis del átomo primitivo». El universo tuvo entonces una fase muy caliente, superior a un billón de grados, y muy densa (superior a 100 kg/cm²) y comenzó a expandirse de manera brusca (Big Bang). Desde entonces el universo no ha cesado de expandirse y enfriarse

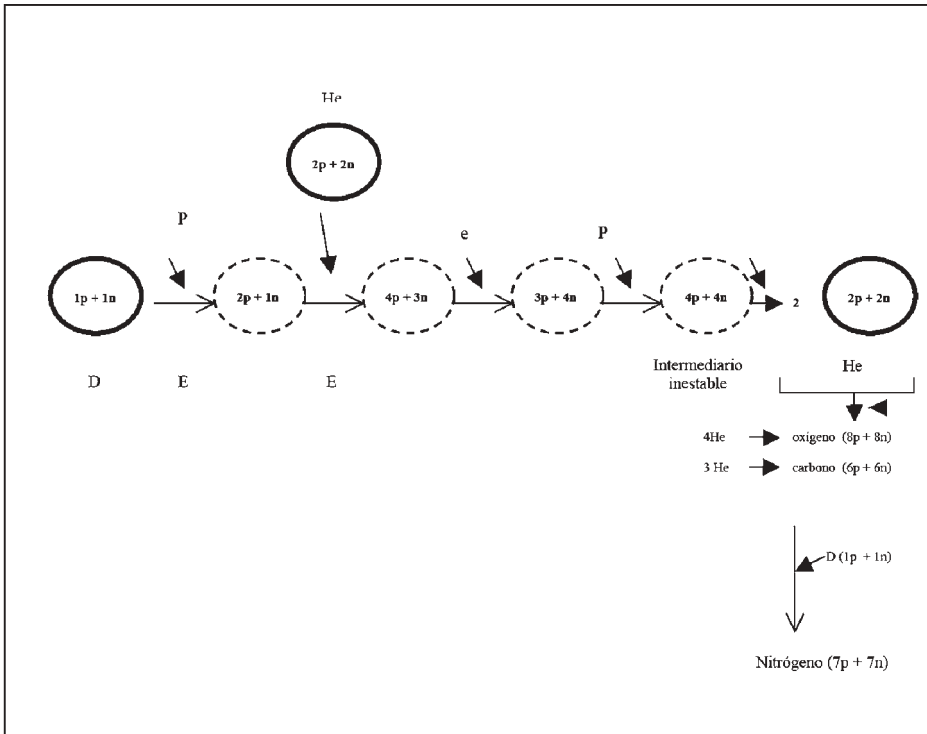
al mismo tiempo que aparecían partículas y antipartículas que, a una velocidad vertiginosa, aparecían y desaparecían. Cuando la temperatura del universo descendió a 3.000 millones de grados, los protones y los neutrones presentes se condensaron originando núcleos de deuterio y luego de helio (Fig. 3).

Así el Big Bang se constituyó en el creador de las materias primas al generar los pilares básicos para la formación de todos los elementos químicos, evolución química que necesariamente precedió a la aparición de la vida en los inicios de la evolución biológica. Estos estudios se han visto fortalecidos con los aportes de los físicos y éstos, a su vez, con los descubrimientos de los cosmólogos.

Es el caso de la unificación de las teorías sobre la energía y la materia. Esta unificación llevó de manera natural a la equivalencia de los conceptos de **masa (m)** y **energía (E)**, pero mediada por un factor de conversión relacionado con la velocidad de la luz (**c**). La equivalencia se expresa por la célebre ecuación $E = mc^2$, establecida por Einstein en su teoría de la relatividad, que revolucionó las nociones físicas de espacio y tiempo y la interconversión entre masa y energía, fundamental al momento de analizar el proceso de creación del Universo.

De igual importancia ha sido la teoría de la cosmodinámica cuántica de Gell-Mann, que explica la contribución de las partículas formadas por *Quarks*: los protones y los neutrones están formados por partículas más elementales denominadas quarks con la interacción de *Gluones* (la denominación de gluones se debe a «glue», pegamento en inglés, los cuales mantienen cohesionados a los quarks dando forma a protones y neutrones, teniendo cada protón tres quarks que se mantienen unidos por gluones).

Poderosos aceleradores de partículas, como el de Brookhaven en EE.UU. y el europeo CERN, han reconstruido la situación de la materia cuando el Big Bang apenas había estallado y el universo comenzaba a expandirse en una masa informe denominada plasma. Así, se ha logrado provocar experimentalmente una tremenda colisión de núcleos de oro (iones formados por neutrones y protones desprovistos de sus electrones) al impulsarlos en un acelerador lineal hasta alcanzar una velocidad próxima a la de la luz, dando lugar a partículas altamente energizadas las que luego se sometieron



(\circ) = núcleo intermedio; p = protón; n = neutrón; e = electrón; D = deuterio; E = energía

FIGURA 3. La cadena nuclear en la Cosmogénesis.

a ráfagas de ondas de radio. A continuación, las partículas se dividieron en grupos que se hicieron correr en direcciones opuestas en los anillos de un acelerador de partículas. Con ello, los físicos lograron «retratar» la materia tal cual estaba en el momento en que el universo había completado una diezmillonésima de segundo. El radiotelescopio CBI (Cosmic Background Images) en el desierto de Atacama, en el Norte de Chile, está contribuyendo al estudio de los primerísimos momentos que, después de esos 13.600 millones de años, llegan hasta nosotros.

La calidad de los cielos chilenos facilita los estudios astronómicos que derivan en nuevos aportes cosmológicos. Es así como un equipo de astrónomos europeos que trabajan con el Very Large

Telescope (VLT) en el observatorio de Paraná, en la II Región de Chile, informó que la Vía Láctea tiene 13.600 millones de años, con un margen que oscila alrededor de 800 millones de años. Esto fue determinado al medir la cantidad del elemento berilio en dos estrellas que forman parte de lo que se conoce como «grupo globular». El contenido de berilio en las estrellas aumenta con el tiempo, de manera que éste puede ser usado como un «reloj cósmico» para calcular sus edades. Ésta es la primera vez que se obtiene una precisión independiente para este valor numérico fundamental.

Otra contribución corresponde al profesor de astronomía Mark Whittle, de la Universidad de Virginia, quien descubrió que las ondulaciones que constituyen las variaciones leves de la densidad de la materia donde se forman las estrellas y las galaxias podrían verse como ondas sonoras de rebote cuando el universo tenía sólo 380.000 años. Whittle desplazó hasta el rango audible por el hombre esas ondas sonoras, que no podían ser apreciadas por el oído humano, usando modelos computarizados para generar las cuerdas cósmicas desde la creación hasta el primer millón de años, que él condensó en cinco segundos como un acorde de un motor de un avión a chorro.

Así como los físicos han profundizado cada vez más en el origen del cosmos, lo mismo han hecho los bioquímicos y los biólogos moleculares respecto al origen de la vida.

4.2. Etapa de biogénesis: el ADN y la aparición de la vida (hace 3.500 millones de años)

*«La propia lucha hacia la cumbre
basta para henchir el corazón de un hombre.
Hay que imaginar a Sísifo dichoso»*

ALBERT CAMUS
(«Le mythe de Sisyfo»)

La teoría de la evolución por selección natural de Darwin es la mejor alternativa para explicar cómo llegan las partes de los organismos a tener funciones. Dicha teoría de Darwin se resume en que, dada una población de entidades con las propiedades de multiplicación,

variación y herencia, y dado que algo de la variación afecte al éxito de esas entidades en la supervivencia y en la multiplicación, entonces esa población evolucionará, es decir, la naturaleza de sus entidades constituyentes cambiará con el tiempo. Si la herencia fuese exacta, el cambio evolutivo acabaría disminuyendo y terminándose; la continuación de la evolución requiere que la herencia sea inexacta, de modo que surjan nuevas variantes de vez en cuando (17).

Tras un silencio relativo originado a comienzos del siglo XX el darwinismo, bajo la forma denominada «neodarwinismo» o «teoría sintética de la evolución», se convirtió en la doctrina universalmente aceptada de la biología, avalada por nuevos tipos de pruebas ecológicas, paleontológicas, genéticas y embriológicas. Esta concepción evolucionada de la biósfera emergida de las diferentes pruebas planteaba, sin embargo, la interrogante relativa al origen mismo de la vida en nuestro planeta (18), situación que, en lo principal, consideraremos a continuación.

La etapa de cosmogénesis había provisto las moléculas y condiciones para posibilitar el desarrollo de la vida (biogénesis). La evolución química había generado mediante los elementos C, H, O, N, etc., los compuestos orgánicos (aminoácidos, bases purínicas y pirimidínicas, etc.) que habrían permitido el escenario que hizo posible, más adelante, la síntesis de ácidos nucleicos, péptidos y, a la postre, proteínas con funciones de creciente especificidad de acción (enzimas, proteínas contráctiles, etc.) hasta la generación de seres vivos desde una célula o un microorganismo primitivo hasta el hombre.

El primer paso hacia la vida lo constituyó la generación química de compuestos orgánicos, es decir, compuestos que contienen carbono. Al comienzo, el oxígeno estaba ausente de la atmósfera primitiva por lo que los compuestos orgánicos, que reaccionaron fácilmente, pudieron formarse de manera más expedita.

El escenario clásico para explicar el origen de la vida surgió de la proposición de Oparin y Urey al plantear que al comienzo existió una atmósfera reductora en la cual se pudo producir síntesis orgánica. S. Miller y colaboradores demostraron que, bajo esas condiciones y con un adecuado aporte de energía, se podía producir un «conjunto de unidades de construcción para originar la vida». Qui-

zás estos compuestos orgánicos, suplementados con aportes adicionales provenientes de material de impacto extraterrestre, se acumularon en el océano para formar una rica «sopa» prebiótica de la cual, de alguna manera, evolucionó la vida.

La mayoría de los investigadores considera un prerequisite el que se desarrollara un sistema genético capaz de evolucionar para producir la aparición del metabolismo. El descubrimiento de RNA catalítico por T. R. Cech (19) pareció resolver el par de problemas relacionados con la catálisis y con los genes. Se vio que el RNA, con unas cuantas coenzimas, podría haber manejado tanto el metabolismo primitivo como su propia replicación.

La hipótesis de la «sopa» primigenia entró en dificultades por lo que se propusieron alternativas. Cairns-Smith propuso los cristales de arcilla como una superficie informacional «genética» prebiótica sobre la cual podría haberse iniciado un primitivo metabolismo, considerado en términos generales. Otras propuestas fueron que la energía de tioésteres precedió a la energía de enlaces de fosfato para posibilitar varias reacciones endergónicas (por ejemplo, la síntesis de péptidos). Una de las teorías más detalladas sobre los orígenes del metabolismo se debe a G. Wächtershäuser, la cual postula que una versión arcaica del ciclo reductivo autotrófico del ácido cítrico, impulsado por la formación de piritita y contenida en la superficie de la piritita resultante constituyó el primer ciclo metabólico a partir del cual surgieron las vías metabólicas centrales, inicialmente sin enzimas ni ácidos nucleicos (20, 21). Una exposición bastante completa de estas alternativas se encuentra en el trabajo de Maden (20) y en el reciente libro del Profesor Athel Cornish-Bowden (22), en el que se analizan aspectos bioquímicos de la evolución. El gran mérito de este último es que analiza las diversas soluciones propuestas para las reacciones y secuencias metabólicas para aportar luego la solución óptima a los problemas metabólicos. Son igualmente valiosas las adaptaciones de accidentes del proceso evolutivo.

Numerosas otras propuestas han aportado diversas soluciones posibles para reforzar la generación evolutiva de seres vivos desde una célula hasta el hombre, biogénesis que debe cumplir las tres condiciones clásicas: capacidad de reproducción, aporte energético permanente y sistema de información externo e interno.

El proceso fotosintético, atrapador de la energía solar y transformador de ésta en energía química concentrada en las moléculas orgánicas, producidas a partir del material inorgánico (O_2 , H_2 , NH_3 , CO_2 , etc.), se convirtió en el nexo e interdependencia fundamental entre los reinos vegetal y animal a través del ciclo del CO_2/O_2 .

La evolución impuso, pues, *dos dictaduras moleculares*, la genética (ADN) y la energética (fotosíntesis), que hasta ahora el hombre no había podido modificar.

Existe una clara unidad estructural y funcional entre los diferentes seres vivos, en todo el abanico que va desde la bacteria hasta el hombre, pues muchas reacciones son básicamente idénticas. El código genético es el mismo y la maquinaria de traducción de la información del ADN en proteínas no difiere sustancialmente (este lenguaje bioquímico común es el que ha permitido la manipulación e ingeniería genéticas). A nivel molecular metabólico se utilizan las mismas coenzimas; a nivel energético, el ATP es la molécula universal para las transacciones bioenergéticas intracelulares de prácticamente todos los seres vivos, como lo es la glucosa para las transacciones moleculares. La existencia de universales bioquímicos moleculares y funcionales constituye, pues, el fundamento unificador de todos los organismos vivientes.

La traducción de un mensaje (información) lineal, como el del ADN (secuencia de bases), en uno espacial o tridimensional, como el de las proteínas (secuencia de aminoácidos que determinan la conformación espacial) es, sin duda, uno de los más relevantes aportes de la evolución molecular. Él permitió que la información biológica (hormonas, neurotransmisores, antígenos, sustratos, moduladores alostéricos, etc.), al ser reconocida por receptores específicos, se tradujera en función o acción biológica. Los cambios conformacionales o alostéricos en la estructura tridimensional de las macromoléculas (principalmente proteínas) se constituyeron en el proceso químico clave que hizo posible la regulación intracelular e intercelular.

El cambio conformacional une así el programa de información genética con el funcional, representado fundamentalmente por quienes ejecutan la acción (enzimas, receptores, proteínas transportadoras, etc.) y determina las estructuras celulares, es decir, las proteínas.

Se fue imponiendo así, a través de la evolución, un **plan maestro**, universal, para todos los seres vivientes, desde las bacterias al hombre. Los cuatro sistemas informacionales, genético, endocrino, nervioso e inmunitario pasaron a constituir la unidad de los organismos pluricelulares complejos.

La evolución biológica creó también *tres sistemas de memoria*: la *genética* (ADN), la *inmunológica* (formación de anticuerpos específicos) y la *neuronal* (*esencial para el desarrollo de la mente en la etapa de noogénesis*). Las dos primeras toman nota del pasado de la especie y del individuo, y la última, la neuronal, registra o recuerda los acontecimientos de la vida de cada ser y ésta, en última instancia, como dice F. Jacob, adquirió la capacidad de inventar el porvenir (13).

Se ha avanzado mucho en la confirmación experimental de las etapas propuestas para la biogénesis primigenia, pero no se ha logrado crear vida en el laboratorio. Al respecto, sólo mencionaremos dos hechos promisorios. Uno lo constituye la secuenciación completa del genoma más simple conocido, el del *Mycoplasma genitalium* por el grupo de Craig Venter en 1995. Este parásito de los tractos genital y respiratorio humanos tiene un genoma de sólo 580-kb de longitud. Por lo tanto, es razonable pensar en que esta secuencia genómica, la más pequeña conocida de un organismo viviente, revele el conjunto mínimo de genes necesarios para la vida independiente. Sorprende que este microorganismo, que contiene un solo tipo de membrana, invierta 140 (30%) de sus 482 genes para codificar proteínas insertas en la membrana. Igualmente inesperada es la observación de que alrededor del 4,5% del genoma sea utilizado para evadir la respuesta inmune del huésped mamífero. Además, 117 secuencias de proteínas del *M. genitalium* (24%) no se corresponden con ninguna otra secuencia proteica de cualquier otro organismo. Se espera poder aclarar cuál es la definición de vida mínima completa desde el punto de vista molecular y su comparación con muchas otras especies, así como los mecanismos y vías bioquímicos que se requieren para la vida.

El segundo aspecto de interés es el intento de crear vida artificial (una especie de «microorganismo sintético») a partir de «biorreactores vesiculares» con capacidad de expresar genes. Estos biorreactores consisten en pequeñas vesículas sintéticas parecidas a una célula biológica. Se construyen sus suaves paredes celulares em-

pleando moléculas lipídicas de clara de huevo y su contenido, sin el material genético, proviene de *E. coli*. Luego se agregaron genes, logrando que penetraran nutrientes y que las células funcionaran. Si bien no son organismos vivos, replican procesos relacionados con el fenómeno de la vida. El grupo de Venter está activamente trabajando en perfeccionar el sistema mediante experimentos controlados con la intención de descubrir en qué consiste la vida misma y cómo está organizada molecularmente.

Por último, cabe citar aquí los recientes logros de Russell Vree-land, de la Universidad de Chester en Pensilvania, quien ha conseguido «despertar» de su hibernación a microbios que han estado atrapados en capas de lodo desde hace 250 millones de años. Estos microorganismos revivieron y se reprodujeron al trasladarlos a un ambiente rico en nutrientes en condiciones adecuadas. Las pequeñas variaciones genómicas observadas hasta el momento darán luces sobre los cambios experimentados a través de un tiempo geológico asombrosamente prolongado, así como sobre el origen de la vida y su evolución.

4.3. Etapa de noogénesis: el surgimiento de la mente humana (hace 1,5 millones de años)

*«Las neuronas son las misteriosas mariposas del alma,
cuyo batir de alas quién sabe si esclarecerá
el secreto de la vida mental»*

SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

La maquinaria del cerebro está construida y mantenida conjuntamente por genes y experiencias, lo cual es fruto de millones de años de evolución, siendo la selección natural su fuerza motriz.

Es la extraordinaria evolución y desarrollo del sistema nervioso central del hombre el que determinó, hace poco más de un millón de años atrás, junto con la lateralización del hemisferio cerebral izquierdo y el surgimiento del lenguaje, la aparición de la conciencia valórica y el pensamiento lógico, lo cual lo distingue de todos los otros seres vivos. Esta última y *tercera etapa evolutiva*, que siguió a la cosmogénesis y biogénesis, constituye, como la denominó Teil-

hard de Chardin, la noogénesis o evolución de la mente (23). Representa uno de los principales desafíos de la biología moderna, a la vez que su más grande potencialidad y promesa.

La hipótesis darwinista de la adquisición gradual de las facultades superiores de la mente asentadas en el cerebro, están apoyadas por datos provenientes de la arqueología (pruebas indirectas) y por la anatomofisiología (pruebas directas). La mente humana es una función del cerebro y no una entidad totalmente diferente a la cual se suele identificar con un sustrato no material.

El hombre, en relación a otros animales de igual peso corporal, posee un cerebro de mayor tamaño. En el uso comparado con sus «parientes» más próximos de hoy, los chimpancés y los gorilas, el cerebro del hombre es más voluminoso, compartiendo incluso con estos antropoides hasta casi un 99% de identidad en su ADN.

¿Cómo y por qué nuestra capacidad cerebral ha aumentado tanto y tan rápido en el curso de los últimos millones de años?

El estudio de la evolución de la capacidad craneana de los hombres en el curso de los últimos cuatrocientos millones de años muestra que dicho volumen se ha estabilizado hace cien mil años.

Se ha propuesto que dicha fase de estabilización del volumen cerebral del hombre se acompañó de: 1) una reorganización funcional del cerebro, 2) economía en energía, y 3) una modificación anatómica general y un desarrollo de una adecuada agudeza auditiva, ligados principalmente a la evolución del lenguaje, fundamental en la evolución de la mente.

4.3.1. *Paleontología del cerebro humano: la evolución económica del lenguaje*

¿Cuándo y cómo surgió la palabra?

La invención y perfeccionamiento de un lenguaje simbólico por nuestros ancestros no solamente permitió grandes progresos en la organización social de nuestra especie (especialmente para la caza) sino que además aceleró notablemente su evolución cultural y técnica. El cerebro del primer hombre capaz de hablar debía poseer al

menos un esbozo de las dos áreas implicadas en el lenguaje: el área de Broca, vinculada a su expresión, y el área de Wernicke, ligada a la comprensión.

El área de Broca no es más que una pequeña región de la corteza cerebro-temporal. La importancia de esta región cortical son las múltiples conexiones modulables que la conectan con numerosos otros sitios cerebrales implicados en otros circuitos, para formar una red neuronal plástica muy compleja que nos permite aprender y dominar un idioma, comunicarse socialmente y de manera lógica, valórica y trascendente en función de lo aprendido en la proyección al futuro con la experiencia del pasado.

El lenguaje y el desarrollo de la mente surgieron por la necesidad de intercambiar y de transmitir conocimientos, necesidad que se acentúa a medida que se van formando grupos sociales.

Desde el punto de vista anatómico general (no cerebral) esta invención no ha significado más que una muy modesta modificación anatómica: el descenso de la laringe que constituyó un avance cognitivo considerable, realizado con «poco gasto», tanto en el plano fisiológico (necesidades energéticas) como en el anatómico (modificación del esqueleto). El perfeccionamiento de esta invención «económica» y adaptativa ha debido ser favorecida considerablemente por la selección natural, en vez de un adicional crecimiento costoso y problemático del cerebro. El cerebro humano se reorganiza así logrando una mejor comunicación social y un mejor manejo de los conceptos e ideas, aplicaciones adaptativas múltiples y ventajosas (24).

Pero si el cerebro viene siendo como la centralita del lenguaje (así como del resto de las funciones del cuerpo humano) la laringe es su órgano de fonación, junto a la faringe, los labios, la boca y las cuerdas vocales (estas últimas se encuentran dentro de la laringe). Es la posición excepcional de la laringe humana en la parte baja del cuello lo que permitió la aparición de un lenguaje desarrollado como el del hombre, ligado al surgimiento maravilloso de la mente y su potencialidad.

En los mamíferos, a excepción del hombre, la laringe se sitúa en la parte alta del cuello, lo cual les facilita el poder beber y respirar al mismo tiempo, pero les impide producir una gama de sonidos tan

amplia como la humana, ya que su cavidad faríngea, que sirve de caja de resonancia, es más pequeña.

La peculiar posición de la laringe en el hombre se debe a que, hace cerca de 2 millones de años, el clima se tornó excesivamente seco, lo cual forzó al homínido africano, precursor del hombre actual, a tener que estirar el cuello para poder respirar mejor. Se fue produciendo así un aumento en la longitud del cuello y un descenso gradual de la laringe, que es lo que determinó, junto a un aumento de la agudeza auditiva, la evolución del lenguaje humano, íntimamente ligado al desarrollo de la mente. Como el estudio de las laringes pretéritas no es posible, por tratarse de tejido blando que no se fosiliza, Laitman (EE.UU.) obvió el problema al demostrar que la forma de la base del cráneo depende de la posición de la laringe, base que es plana en los mamíferos excepto en el hombre moderno en el que es arqueada. Así, una base craneal lisa significaría incapacidad para hablar (caso del *australopiteco*) y, por el contrario, diversos grados de curvatura indicarían inclinaciones variables de la facultad del lenguaje. El cráneo del *Homo erectus* (que vivió hace cerca de 1.600.000 años) presenta un grado de curvatura muy similar a la de un niño actual de seis años, lo que se interpreta como que ya podría expresarse con una gama de sonidos bastante amplia, pero era incapaz de pronunciar algunas vocales como «u», «a», «i».

Además hay que mencionar el hueso hioides, situado en la región posterior del suelo de la boca de donde arrancan varios músculos de la lengua y otros que elevan la laringe.

Es importante señalar el gran aporte de los paleontólogos españoles, particularmente de J. L. Arsuaga e I. Martínez Mendizábal, de la Universidad Complutense de Madrid y de la Universidad de Alcalá de Henares, respectivamente. Sus investigaciones se han realizado en los yacimientos cuaternarios de la Sierra de Atapuerca, cercana a la ciudad española de Burgos, que conserva el más completo registro fósil de Eurasia. Desde 1999 se han encontrado alrededor de 3.000 fósiles humanos de casi 300 mil años de antigüedad, antecesores de los neandertales, lo que permite por primera vez en la historia de la paleoantropología, estudiar un grupo humano (25).

4.3.2. *Genética evolutiva del cerebro humano: desarrollo de oído, olfato y lenguaje*

Se ha establecido que modificaciones en los genes del oído, del olfato y del lenguaje constituyeron el impulso decisivo de la ventaja del hombre en relación a su «primo menor», el chimpancé, de acuerdo a una comparación minuciosa del genoma casi idéntico de ambas especies que realizaron científicos norteamericanos encabezados por Michele Cargill (26).

Las secuencias de los ADN del hombre y del chimpancé son semejantes en un 99%, a pesar de lo cual estas especies se diferencian por el modo distinto en que regulan la expresión de sus genes. Aparecieron así discrepancias importantes como el lenguaje, la longitud de los brazos, el vello, la capacidad de trepar y otros. Estos cambios genéticos correspondieron a desafíos completamente distintos a los que se vieron enfrentadas estas especies, los cuales ayudaron a mejorar, en la misma proporción, sus posibilidades de supervivencia. Así, por ejemplo, el mejoramiento del sentido del olfato habría influido en la evolución humana en cuanto a la alimentación y la elección de pareja. Los investigadores se concentraron en los 7.600 genes comunes a ambas especies comprobándose, sin embargo, que 1.547 genes humanos mutaron con mayor frecuencia contra 1.534 de los chimpancés. De ahí deriva la evolución humana, que además de mejorar el sentido del olfato, mejoró también el del oído facilitando el desarrollo del lenguaje. En cambio, en el chimpancé, las mutaciones modificaron la estructura del esqueleto facilitando su agilidad para trepar a los árboles y el aumento del vello que aumentó la protección a los agentes externos (lluvia, etc.). El estudio mostró también que, desde el último antepasado común, se modificó en el hombre y en el mono uno de cada diez genes. Así, de 78 genes responsables del metabolismo de las proteínas, mutaron 11, pero no todas estas mutaciones representaron una «ventaja evolutiva», pues algunas se tradujeron en desventajas: 7 de esos 11 genes son conocidos por su acción patógena.

Un hecho de gran interés en el estudio realizado por Cargill y cols., confirma también la importancia de un factor de transcripción recientemente descubierto, el «Forkhead-Box-P2», que interviene en el desarrollo del lenguaje. Este factor ha experimentado muchas mo-

dificaciones en el genoma humano, lo cual no es habitual. Con igual frecuencia mutaron también en el hombre los genes relacionados con la comprensión del lenguaje hablado (26).

Otro ejemplo ilustrativo es la mutación del gen MYH16, hace ya más de dos millones de años, gen del cromosoma humano 7q22 que codifica para una proteína de la musculatura mandibular correspondiente a un tipo de miosina. Como los cambios de la musculatura del esqueleto influyen sobre los huesos que sostienen, el debilitamiento tensional del mencionado tipo de miosina permitió que los huesos del cráneo se volvieran más grandes, posibilitando a su vez un cerebro más voluminoso y de mayor potencialidad, cosa que no ocurría en el mono (27).

4.3.3. *La relación mente-cerebro: la ruta del pensamiento y de la creatividad*

Hace tres siglos, René Descartes consideró a la mente como una entidad extracorpórea que se expresaba mediante la glándula pineal. El filósofo francés estaba equivocado en cuanto a esa glándula, pero suscitó un debate en la relación mente y cerebro al querer explicar la forma en que la mente inmaterial influye sobre el cerebro y recíprocamente. Descartes no podía saber en ese tiempo que la maquinaria del cerebro está construida y mantenida conjuntamente por genes y experiencia y, por supuesto, desconocía que la persona actual es consecuencia de millones de años de evolución. Es la selección natural la fuerza motriz de la evolución y la responsable de que, a diferencia de un computador, la construcción del cerebro no obedezca a propósito específico ni a principio concreto de diseño.

¿Cómo da cuenta el cerebro del misterio de la imaginación humana, de la memoria y de los estados de ánimo? Para estudiar estos problemas, es conveniente considerar a la mente como una sucesión de procesos mentales, en lugar de una sustancia o un espíritu. A menudo se establece, además, una identidad entre mente y conciencia, considerada esta última como un sentido de percepción y conocimiento de uno mismo. Por otra parte, la mente no está limitada a la conciencia ni a la corteza del cerebro. Así, los anhelos, los estados de ánimo, los deseos y las formas de aprendizaje subconsciente han

de ser considerados, en un sentido amplio, entre los fenómenos mentales. Tanto los afectos como el pensamiento consciente dependen de la función neuronal (el cerebro contiene alrededor de cien mil millones de neuronas). Parte importante de la complejidad cerebral se basa en la diversidad de tipos de neuronas. En cuanto al lenguaje, podría ser entendido como un sistema tripartito constituido por la formación de palabras, la representación de conceptos y la mediación entre ambos. El lenguaje habría evolucionado para ser un instrumento de comprensión y comunicación eficiente de conceptos y la dilucidación de su estructura anatómico-funcional permitiría llegar al centro mismo de la naturaleza de lo mental.

El futuro de la neurociencia cognitiva depende de nuestra capacidad para el estudio del cerebro vivo. En este aspecto, se ha avanzado gracias a la tomografía por emisión de positrones (TEP), así como por la confección de imágenes mediante la resonancia magnética (IRM), metodologías que representan una promesa basada en que son técnicas no invasivas y están fundadas en el estricto acoplamiento entre la actividad neuronal, el flujo sanguíneo regional y el consumo energético. Los acontecimientos mentales presentan una correlación con señales eléctricas. ¿Será, pues, la mente una propiedad emergente de la actividad eléctrica y metabólica del cerebro? (28, 29).

Mente, alma, espíritu, psique, son las palabras con las cuales se designa aquello que en la persona es diferente del cuerpo llamado orgánico. Es decir, que la parte espiritual es distinta del cuerpo en su naturaleza, pero que forman un solo todo que constituye la persona, es decir, el ser humano. Esto, a menudo, suscita algunos problemas respecto a creencias religiosas pero, en general, podemos decir que el alma es el principio espiritual e inmortal, capaz de entender, querer y sentir, que informa al cuerpo humano constituyendo con él la esencia del hombre, el constituyente de la vida que anima a la materia.

En psicología el término «mente» es sinónimo de conciencia o espíritu (conjunto de hechos psíquicos observables). El espíritu, en un sentido actual y general, representa la realidad pensante, presente en cada sujeto individual, pero sin su subjetividad y opuesto a lo material y, en lo teológico, vendría a ser lo opuesto a la condición finita y débil del ser humano. La tradición escolástica designaba

también al espíritu como «la parte que piensa en el hombre», y la tradición occidental cristiana se refería al «alma» como la parte espiritual de las dos que componían al hombre (cuerpo y alma).

Por último y en un intento por aclarar algo más estas definiciones, la Academia de la Lengua ha definido a la mente como «la potencia intelectual del alma» (pensamiento, propósito, voluntad) y, en psicología, representaría el conjunto de las actividades o procesos psíquicos conscientes e inconscientes, con lo que el alma humana pasaría a identificarse, en parte, con la psique.

Desde tiempos muy antiguos, se ha pensado que en la mente o psique existen varios valores o expresiones. Entre estos valores, podemos mencionar los siguientes: la *inteligencia*, la *memoria*, la *conciencia*, el *criterio*, el *juicio*, el *sentido moral*, el *discernimiento*, la *voluntad*, los *sentimientos*, la *imaginación* y la *fantasía*. A decir de S. Garretón (30), del conjunto de todos estos valores y de sus infinitas combinaciones y coordinaciones, surge al exterior, bajo la forma de palabra hablada o escrita, el *pensamiento*. Dada esta complejidad y con sobrada razón, se ha dicho que cada mente humana es un mundo propio, el cual se construye con nuestras sensaciones, percepciones y memorias en el maravilloso órgano que es el cerebro humano, el cual no sólo es capaz de pensar sino que, además, puede coordinar los dedos de un pianista o crear un paisaje tridimensional a partir de la luz que incide sobre una retina que es bidimensional.

5. GENES, AMBIENTE Y COMPORTAMIENTO: LO QUE NOS HACE SER HUMANOS

*«El hombre, pues, no como centro estético
del mundo, sino como eje y flecha de la evolución,
lo que es mucho más bello»*

TEILHARD DE CHARDIN

La naturaleza humana es una mezcla de los principios generales de Darwin, la herencia adquirida, los instintos o impulsos, los genes, las leyes de la herencia, los reflejos condicionados, el entrenamiento, las asociaciones, la historia personal, la experiencia formativa, la realidad de los hechos sociales, la cultura, el desarrollo con la imi-

tación del aprendizaje y la creación de lazos afectivos descrita por K. Lorenz.

Si bien todos estos fenómenos confluyen en la mente humana y constituyen la naturaleza del comportamiento del hombre, no sería correcto situar todos estos fenómenos como un espectro que va desde lo genético a lo ambiental, pues hay que entender los genes si es que se desea comprender cada uno de los fenómenos mencionados.

El paradigma biológico dominante durante la penúltima década del siglo XX (1980-1990) lo constituyó la máxima importancia atribuida a los genes en la especificidad de numerosas acciones fisiológicas, patológicas, conductuales, antropológicas, etc., atmósfera que continuó con la proliferación de noticias relativas a los avances en la clonación y función atribuida a los genes. El clímax lo protagonizó Craig Venter al anunciar en febrero de 2001 la secuenciación de prácticamente los 30.000 genes que contiene el genoma humano, fortaleciendo una corriente reduccionista que atribuye al genoma humano la clave de nuestra condición humana. Paralelamente, un grupo de destacados científicos considera un error el enfoque 100 por 100 reduccionista, pues los genes actúan en el contexto del organismo *in toto*, entero, y también del entorno (ambiente). Los actos humanos residen tanto en la herencia como en el ambiente, tema central desarrollado magistralmente por Matt Ridley en su libro «¿Qué nos hace humanos?» (3). Su postulado es que tanto la naturaleza (herencia) como el ambiente explican en su interacción la conducta humana y una voluntad libre influida por el instinto: genes, cultura, experiencia (entorno). No se trata ya de la herencia o naturaleza frente al ambiente sino de la herencia a través del ambiente.

Jean Piaget, notable psicólogo, pedagogo y biólogo suizo que estudió la inteligencia humana y el desarrollo mental del niño, elaboró una epistemología de tipo genético (una teoría del conocimiento científico basada en el análisis de su propio desarrollo en el niño). Postuló que las estructuras mentales necesarias para el desarrollo intelectual venían determinadas genéticamente, pero el proceso por el cual se desarrolla el cerebro que está madurando requiere información sobre el resultado de la experiencia y la interacción social (su ambiente). K. Lorenz fue defensor de lo genético (naturaleza) y

R. F. Skinner, del entorno. Piaget eligió prudentemente el camino del medio y fue el primero en tomar en serio la cuarta dimensión de la naturaleza humana: la dimensión temporal (3).

Los genes permiten que la mente aprenda, recuerde, imite, establezca lazos afectivos, absorba cultura y exprese instintos. No son ni maestros de títeres ni planes de acción ni tampoco son solamente portadores de la herencia. Permanecen activos durante toda la vida y se activan y desactivan mutuamente para responder al ambiente y a la experiencia. Como bien dice Ridley, constituyen causa y consecuencia de nuestras acciones pero, a pesar de su inevitabilidad y poder, no cabe duda de que los genes no están en contra de los partidarios del papel del entorno sino, más bien, de su parte (3, 31).

Los genes *box*, cuya función es trazar el plano del cuerpo durante su desarrollo precoz, codifican para los «factores de transcripción», que son proteínas que se unen a una región específica del ADN llamada «promotor», la cual está en una posición anterior al propio gen. Los promotores actúan como interruptores, permitiendo que se exprese o no el gen correspondiente. Es en los promotores, según Ridley, donde los científicos esperan encontrar la mayor parte del cambio evolutivo en animales y plantas (31).

Se concluye que la evolución de las especies es una diferencia de grado, no de clase, y sorprende el que los animales evolucionen adaptando los interruptores situados en el exterior de los genes (promotores, etc.). Se puede así estimular la expresión de un gen cuyo producto estimula la expresión de otro gen el cual suprime, a su vez, la expresión de un tercero, y así sucesivamente. En esta pequeña cadena se intercalarían los efectos de la experiencia. Algo externo —como la educación, la alimentación, una riña, un fármaco, una carencia bioquímica o un amor correspondido, por ejemplo— puede influir en uno de estos interruptores o promotores. De repente, el entorno puede empezar a expresarse a través de la naturaleza (los genes).

Así es como se puede explicar que una criatura tan paradójica como el ser humano pueda tener una voluntad libre y, a la vez, estar influido por el instinto, la cultura y el ambiente. Ahí yacen las raíces del comportamiento humano y cómo los genes crean cerebros para adquirir experiencia (3).

La evolución hasta los homínidos se produjo a través de la adaptación de los promotores de genes más que de los propios genes, como se explicó anteriormente respecto al agrandamiento del cráneo y el consiguiente aumento del tamaño del cerebro humano.

5.1. Ejemplos genético-moleculares de lo que nos hace humanos

«La atención de la Humanidad debe volverse, de las máquinas y la materia inanimada, al cuerpo y al alma del hombre. Realmente el hombre está por encima de todas las cosas»

A. CARREL

a) *El instinto maternal de amamantar a las crías*

La Doctora Brown y cols. demostraron que, si se bloquea (mediante la técnica del knock out) el gen de la proteína *fosB* del cerebro del ratón hembra, después de parir estos ratones dejan de amamantar a sus crías y las rechazan, lo cual demuestra la importancia del gen *fosB* para una conducta maternal normal. Este gen es un factor de transcripción que activa la expresión de otros genes específicos en respuesta a determinados estímulos externos. Esta pérdida del instinto maternal no se debe a una falla cognitiva pues, en las hembras normales que han parido, el estímulo lo constituyen el olor y la vista de sus crías recién paridas (su entorno). Se ha observado que, en esta circunstancia, es en la región preóptica del hipotálamo donde se sintetiza la proteína *fosB* y que, en las hembras que no la producen y que han parido, el estímulo que les provoca la vista y/o el olor de sus crías recién paridas no basta para producir una lactancia normal, pero sí cuando se repone el gen. Esto ha abierto un campo de investigación muy estimulante para el estudio y corrección de trastornos en la expresión del comportamiento en nuestra especie y en particular de las fallas en la lactancia humana pues el gen *fosB* existe también en humanos y tiene una estructura muy parecida a la del gen de la rata (32).

b) *Transformación transgénica de un ratón polígamo en monógamo: un caso de neurobiología del amor*

William James estimaba que el amor es el más fuerte de los instintos y algunos han postulado que debe haber algún factor hereditario que dé lugar a un cambio físico-químico en nuestros cerebros cuando nos enamoramos y que es ese cambio y no al revés el que produce la emoción de enamorarse. Tom Insel y cols. (33) han planteado que la conducta sexual está relacionada con la acción de las hormonas oxitocina (ox) y vasopresina (vp) en sus respectivos receptores del sistema límbico cerebral. Esta situación se da en el «ratón de campo», que constituye una rareza entre los ratones debido a su fidelidad conyugal: viven en pareja, son monógamos y tanto la madre como el padre cuidan de las crías durante muchas semanas. En cambio, los «ratones de monte» son mamíferos más típicos: la hembra se aparea con un macho polígamo que está de paso y enseguida se separa de él; pare a sus crías sola y, pocas semanas después, las abandona para que se valgan por sí mismas. Los investigadores demostraron el aumento del número de receptores límbicos para ox en la hembra del ratón de campo y de vp en el macho y, además, que en la mitad del promotor de ambos receptores existe una porción de texto adicional de 460 pares de bases. Ninguna de estas situaciones existe en el ratón de monte lo que explica la diferencia conductual con los de campo. Además, Insel produjo un ratón transgénico a partir de un ratón de monte (polígamo) al cual le alargó su promotor asemejándolo al ratón de campo. Este ratón de monte transgénico se desarrolló con un cerebro como el del ratón de campo (monógamo), expresando los receptores de vp en los mismos sitios (*pallium* ventral) (Fig. 4).

Se concluye que:

1. Para que un ratón de campo macho se empareje debe tener vp y receptores de vp en su *pallium* ventral: el resultado de estimular la expresión del gen del receptor es «facilitar la creación de preferencia por una pareja», o sea «hacer que se enamoren». En el caso de la hembra, se requiere de ox y receptores de ox en la amígdala medial. La ox ayuda a la memoria social, a no olvidar el aspecto del «cónyuge» con el cual se emparejó.

Los receptores de ox que se expresan en la amígdala medial estimulan el sistema dopamina con sensaciones de aprecio personal hacia la persona amada.

2. Puede ser que la capacidad de un roedor para formar una unión duradera con su pareja sexual dependa de la longitud de una porción de texto de ADN en el promotor de un cierto gen receptor. A su vez, esto decide precisamente qué partes del cerebro expresarán el gen.

	♀	♂
Tipo de receptor	Rox	Rvp
Promotor	porción texto de DNA adicional	porción texto de DNA adicional
Ubicación	amígdala medial	<i>pallium ventral</i>
N.º de Receptores	alto	alto
Efectos	preferencia por una pareja (monogamia) memoria social	preferencia por una pareja (monogamia), agresividad

FIGURA 4. Participación de los receptores cerebrales de las hormonas Oxitocina y Vasopresina en la conducta sexual del ratón de campo.

Un ratón y un ser humano comparten gran parte de su genoma; la oxitocina y la vasopresina son idénticas en ambas especies y se producen en ambos casos en lugares equivalentes del cerebro; los receptores para estas hormonas son prácticamente idénticos en las dos especies y se expresan en partes equivalentes del cerebro; los genes de estos receptores humanos poseen, en su parte promotora, igual que en el ratón de campo, una inserción cuya longitud varía de un individuo a otro. Pero los ratones no son hombres y las extrapolaciones de una especie a otra requieren confirmaciones adicionales.

c) *Conducta antisocial con manifestaciones de agresividad en jóvenes debida a una baja actividad de la monoaminooxidasa-A (MAO-A) cerebral*

Otro ejemplo relacionado con el comportamiento humano y en el que participan los genes y el entorno es la expresión de rasgos conductuales con violencia, ligados al fenotipo en adultos jóvenes con un pasado de maltrato y abuso físico, sexual o emocional en su niñez. El trabajo realizado por Moffitt y Caspi señala (34) la importancia de los factores sociales y la participación de un gen particular representado por cierta forma de la enzima MAO, denominada MAO-A, la cual es de menor actividad y provoca, como consecuencia, una anomalía conductual de violencia al no poder degradar adecuadamente el exceso de neurotransmisores, no logrando una satisfactoria comunicación interneuronal. La conducta de hiperagresividad antisocial era mucho más frecuente (el doble) en varones con genotipo asociado a bajo nivel de MAO-A y que habían sido maltratados en su niñez.

d) *Generación de personalidades neuróticas y depresivas*

Una mutación puntual ($G^{192} \rightarrow A^{192}$) del gen correspondiente al Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF), que se traduce en un cambio de val⁶⁶ \rightarrow met⁶⁶ provoca la aparición de una personalidad neurótica y depresiva. Para las dos copias del gen se tienen las siguientes alternativas y los grados de neurosis:



Los met/met son claramente menos neuróticos que los met/val y estos son, a su vez, sin duda, menos neuróticos que los val/val (35).

Así, los extraordinarios avances de la biología molecular están demostrando la presencia de determinantes genéticos frente a la vida, como lo señala también un estudio en 1.500 pares de gemelos idénticos con distinta formación cultural, diferentes ingresos económicos, matrimonio, etc., que mostraron más de un 90% de identidad frente a la vida (actitud positiva o negativa, etc.) (36).

Por otra parte, si bien somos casi un 99% idénticos genéticamente a los chimpancés, hemos llegado a ser más exitosos que éstos por nuestra capacidad inventiva, un talento derivado en gran medida por la adquisición del lenguaje.

6. EL HOMBRE ANTE SÍ MISMO Y DE CARA A LA ÉTICA, LA CULTURA, LA CIENCIA Y LA TÉCNICA

«La cultura es el conjunto de ideas vivas que el tiempo posee y de las cuales el tiempo vive»

J. ORTEGA Y GASSET

La evolución del hombre ha corrido pareja con el desarrollo de la cultura y la generación de la ciencia y la técnica. Las ideas que generan la cultura son producto del encuentro del hombre consigo mismo, con su mundo interior. Es el único animal que encontró en sí mismo el mundo interior y, a partir de sus ideas sobre ese mundo y sobre su entorno, desarrolló la cultura. Del mismo modo, de su observación y pensar fue surgiendo la ciencia como el conocimiento cierto de las cosas por sus principios y causas, actividad progresivamente acumuladora no sólo en las ciencias exactas y naturales, sino también en las humanas. Estas últimas, acompañadas de un sentido ético, han buscado constituirse en la herramienta primordial para nivelar las enormes diferencias sociales y económicas que genera la revolución científico-técnica la cual va acompañada de una revolución sociocultural. La Ciencia no es sólo **saber**, es también **hacer** y es en lo que hace donde ha encontrado su espíritu. Por otra parte, el hombre impone reformas a la naturaleza con el fin de satisfacer sus necesidades y de este creciente accionar surge la técnica sin la cual el hombre actual no podría existir. Él la ha creado como una «sobrenaturaleza» en un nuevo día del Génesis. La técnica se ha convertido en un gigantesco problema en el contexto afanoso de satisfacer las necesidades del hombre: contaminación ambiental, agotamiento de recursos naturales, etc., situación que exige una postura ética.

La historia del hombre, al igual que su conducta ética, la va marcando una serie de revoluciones culturales, de evoluciones, por

selección natural, con un poder explicativo que supera sus alcances biológicos en las etapas del camino de la inteligencia y del vivir en comunidad. Esto demanda el desarrollo sostenido de una biología del mañana en una triple dimensión: humana, biológica y social, además de las descripciones de los mundos físico y cultural coexistentes con el biológico. Se va configurando así un nuevo paradigma capaz de explicar con mayor nitidez la realidad y sus repercusiones en temas tan cargados de discusiones y conflictos como los de la moral, el mercado, la propiedad, etc. (37).

La revolución científico-técnica, que evoluciona paralelamente con la sociocultural, no debe prescindir de una ciencia impregnada de profundo humanismo y moralidad: debemos aspirar no sólo al *Homo sapiens* (ciencia) y al *Homo faber* (técnica) sino también al *Homo humanus* de Cicerón y al *Homo moralis* de Aristóteles. Incluso en estos tiempos en que se estima que, en la lógica económica, puede descansar la base del éxito de la humanidad debido a lo decisivo, fundamental y dominante que se ha tornado en todas partes el punto de vista económico, se habla de una variante del *Homo faber*, el *Homo economicus*. Éste no se contenta con sólo satisfacer sus necesidades, sino que se dedica además a despertar necesidades (muchas veces bajo la consigna «¡haz dinero, hijo mío!»). Según Shogren y cols., de la Universidad de Wyoming, hay evidencias de que el comercio y la especialización son las razones por las que el *Homo sapiens* desplazó a sus antepasados y se constituyó en la especie dominante: no fueron ni las pinturas en cavernas ni las mejores puntas de lanza las que llevaron al *H. sapiens* a la dominación. Fue un sistema económico mejor, realizado hace 40.000 años y que los hombres de Neandertal no hicieron o al menos no hay prueba alguna de que lo hubieran practicado.

El ser humano sigue evolucionando biológicamente en un proceso que es continuo y cuyas condiciones son la diversidad genética y los cambios ambientales y, al igual que para las demás especies, si no es capaz de adaptarse a los cambios del ambiente su destino sería la extinción. Sólo en el ser humano se puede llevar a cabo la adaptación al ambiente por medio de la cultura y lo hace más eficazmente que el método biológico por ser más rápido y poderoso que éste.

El cerebro, fundamento de lo espiritual y lo cultural es, a fin de cuentas, un sistema de construcción y proyección del ser humano fuera de sí mismo, una admirable máquina humana para la construcción de ideas, cultura y mundo. Con su ejercicio nos hemos acercado así ,en el curso descriptivo de las páginas anteriores y a través de la evolución de la materia, de la vida y de la mente, a un conocimiento más integrador del hombre y a su ascenso evolutivo desde una perspectiva que Pilato no pudo siquiera imaginar en su *Ecce homo*, carente del profundo sentido valórico superior que encierra en sí todo ser humano.

6.1. La relación cuerpo-mente-espíritu: la gran frontera biológica

Malherbe ha introducido el concepto de «integridad» que define a la persona en su triple dimensión orgánica, psicológica y simbólica (corporal, psicológica y axiológica). La integridad, en cada parte, actúa por el bien del conjunto, lo cual es sinónimo de salud. La enfermedad equivale a des-integración, o ruptura de la unidad de la persona en una o más de las tres esferas: corporal, psicológica y axiológica, cada una con sus propias implicancias médicas y éticas (38).

La teoría escolástica tradicional afirmaba que el hombre era un compuesto de cuerpo y alma, dos sustancias diferentes cuya interacción resultaba difícil de explicar a pesar de los esfuerzos de filósofos y teólogos para encontrar una solución que permitiera apoyar y mantener esta teoría dualista.

La posición monista de La Mettrie en el siglo XVIII era opuesta a la del dualismo. En su clásica obra *El hombre máquina* considera al hombre como un todo orgánico, como una unidad. La importancia de esta concepción reside en que por primera vez se hace depender la conducta humana, tanto en lo fisiológico como en lo psicológico, del funcionamiento cerebro-mente, en consonancia con varios de los axiomas de la psicología moderna contemporánea (39).

¿Está toda la actividad de la conciencia determinada puramente por un fenómeno biológico? ¿Es posible llegar a explicar toda la espiritualidad del hombre como una mecánica actividad neuronal? ¿O

es la conciencia responsable y trascendente, algo especial que sólo requiere la actividad mental y la arquitectura neuronal como un simple sustrato o elemento de expresión del espíritu? En relación a esto se aprecia un doble determinismo:

1. Un producto químico puede recrear un pensamiento: efecto psicofarmacológico (psicotropos).

2. La existencia de sistemas de pensamiento accesibles a la psicoterapia en que el soporte neuronal no está sometido a ninguna acción farmacológica. Pero esto a su vez interfiere con mecanismos básicos o elementales de regulación que son sensibles a este tipo de acción sin ser accesibles al trabajo psicoterapéutico.

Parece preciso pensar que un producto químico puede recrear un pensamiento de contenidos normales, lo cual obliga a repensar las relaciones cerebro-mente-espíritu. Tres fuentes de información son utilizables para este análisis: *a)* efecto placebo, es decir, aquel producido por sustancias que carecen por sí mismas de acción terapéutica pero que producen algún efecto farmacológico si el enfermo está convencido de que sí lo tiene; *b)* la comparación entre medicamento y psicoterapia, y *c)* la experimentación (40).

Lo esencial es admitir que a todo suceso o acción mental le corresponde un suceso fisiológico, es decir, que a todo estado mental le corresponde un estado cerebral. Cuando se alteran los sistemas complejos del pensamiento se desorganizarían las funciones

El hombre de hoy parece moverse entre dos grandes motivos extremos: el racionalismo extremo y lo sensorial (placer, etc.).

La historia de la Humanidad es, en muchos aspectos, la historia de sus ideas, la construcción de las cuales podríamos llegar a comprender en el cerebro de cada individuo en base al plan bioquímico-molecular unitario del organismo mediante la interacción de receptores y mediadores de señales internas y externas, que hoy en día constituyen los dos niveles de acción de los procesos comunes.

Esta interacción cuerpo-espíritu es permanente, siendo los nervios los que dan las instrucciones a los demás órganos. Confirma esto el que el espíritu tenga alguna relación con determinados atributos físicos. Así lo indica la influencia del psiquismo sobre el esta-

do inmunitario: una depresión psicológica puede cursar a la par con una depresión inmunológica. Igualmente, los grandes disgustos predisponen a enfermedades (asma, etc.).

Las investigaciones realizadas sugieren que, sin duda, existe un efecto del espíritu sobre la salud, proceso en el cual las endorfinas serían mediadores moleculares importantes. También apoyaría esto la analgesia promovida por hipnosis. Se enlaza así el mundo de la química y bioquímica con el de las sensaciones y las ideas: un verdadero poder creador de «moléculas ideológicas».

Otro tránsito de interés es el que va del espíritu a la cultura, puesto que el cerebro es, a fin de cuentas, análogo a un sistema de construcción y proyección del ser fuera de sí mismo: una máquina de construir mundo (14, 41).

Cabe aquí mencionar la importantísima puerta que abriera el Profesor D. Ingvar en la conquista del más fascinante de todos los nuevos continentes del ser humano: el cerebro, al lograr registros topológicos de lo que ocurre en este órgano mediante el seguimiento de isótopos radioactivos inyectados en la circulación sanguínea durante la acción de pensar, descansar, mirar algo, etc. Fue el primer investigador en «ver» y registrar el momento en que piensa el cerebro humano, método que luego se perfeccionó mediante las técnicas de resonancia magnética nuclear (**RMN**) que han proporcionado extraordinaria información básica y aplicada en medicina, etc. (29).

6.2. A manera de epílogo: la Ciencia y el futuro de la evolución humana

«Nada es más temible que la ciencia sin conciencia»

B. HOUSSAY

Ya en el transcurso del siglo XX la ciencia experimental no es más un simple medio de conocer y un cuerpo de saberes. Se ha convertido en una manifestación sociocultural importante que orienta la suerte de nuestras sociedades. No se trata únicamente de descifrar el mundo, sino también de transformarlo. A juicio de F. Jacob, el

gran peligro de la Humanidad no es el desarrollo del saber. Es la ignorancia (42).

Es, sin duda, la notable capacidad del sistema nervioso presidida por el cerebro y la mente, lo que ha permitido al hombre imitar a la Naturaleza e incluso modificarla, cortando y uniendo segmentos de **ADN**, insertándolos, etc. Está así en condiciones de modificar o intervenir a voluntad las memorias genética e inmunológica e incluso la del sistema nervioso mismo, traspasando así el umbral de su propia evolución. Ello puede traducirse en grandes beneficios (corrección de enfermedades hereditarias, mejoras en la explotación económica de animales y vegetales, etc.), pero también en graves riesgos para el futuro del hombre incluyendo su supervivencia. Es esta ingeniería genética la que asusta a algunos y preocupa a muchos, creando un halo de misterio, sobrenaturalidad y potencialidad generadora de situaciones contra natura, de monstruos y pesadillas que dejan, como lo ha expresado F. Jacob, un gusto a sabor prohibido (43). Es, también, lo que ha servido para acusar a los científicos de atentar contra la calidad de vida, de hacerla peligrar y de crear la desconfianza hacia la Biología. Se repite así el problema del genio encerrado en la botella, como cuando los científicos advirtieron sobre el mal uso de la energía atómica para el futuro y supervivencia de la humanidad. Pero, al igual que antes, los científicos se han esforzado responsablemente en establecer normas éticas rigurosas para la experimentación genético-molecular, conscientes de que todo adelanto científico puede ser fuente de bienestar y, al mismo tiempo, de grandes males. La ciencia tiene mucho de exigencia moral que nos demanda desplegar todos nuestros esfuerzos para instaurar y respetar, en todos los campos de la ciencia, la primacía de la ética.

El hombre debe escoger sus metas, lo cual entraña sopesar valores y no pueden hacerlo por sí solos en nombre de sus conciudadanos, con precisión y objetividad. Deben exigir de ellos y de sus gobernantes la oportunidad de discutir los riesgos, problemas y beneficios, asistiéndoles por otra parte el deber de informarles y responder a sus consultas. La ciencia ha establecido su base social y ha solicitado insistentemente el apoyo de la sociedad y, por tanto, no sólo ha adquirido responsabilidades sociales sino que además ha comprendido cuáles son sus propios principios éticos fundamentales. Merced a ellos, se constituye en este mundo visible como único sujeto, objeto y térmi-

no de la cultura y en ella encuentra su propio equilibrio. Como lo ha expresado el Doctor Manuel Losada: «creer con confianza en el hombre, buscar sinceramente la verdad por encima de todo, incluso de las propias creencias, ideologías e intereses, y practicar el bien a ultranza, siguiendo la enseñanza de los sabios y el ejemplo de los santos, parecen ser las más seguras,preciadas y preciosas guías para que la inteligencia y la conciencia, la mente y el corazón no pierdan el norte y encuentren y sigan el verdadero camino en la vida» (44). El hombre de ciencia ayudará verdaderamente a la humanidad si conserva su sentido de trascendencia sobre el mundo y el del bien sobre el mal. Para servir a la causa de los demás hombres, el científico debe mantener ante la sociedad una alianza permanente entre ciencia y conciencia. A decir de B. Glass, la Ciencia ya no es, ni puede serlo nunca más, la torre de marfil del recluso, el refugio del hombre asocial.

Juan Pablo II, en un memorable discurso ante la UNESCO (45), expresaba que «para crear la cultura hay que considerar íntegramente al hombre como portador trascendente de la persona y hay que afirmarlo por él mismo, y no por ningún otro motivo sino en razón de la particular dignidad que posee». Y agregaba:

«Quiero decir en voz alta aquí, en la sede de la UNESCO, con respeto y admiración: ¡He aquí al hombre! (**¡Ecce homo!**). Quiero proclamar mi admiración ante la riqueza creadora del espíritu humano, ante sus esfuerzos incesantes por conocer y afirmar la *identidad del hombre*: de este hombre que está siempre presente en todas las formas particulares de la cultura».

AGRADECIMIENTO

El autor agradece a su esposa, la Dra. Amalia Muñoz de la Peña B., su valiosa e importante colaboración en la revisión y edición del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) SAPAG-HAGAR, M. (2002): «Los universales biomoleculares y la unidad bioquímica del hombre: sus proyecciones biomédicas». *Anales Real Acad. Doctores* (Madrid) 6 (1): 143-174.

- (2) SAPAG-HAGAR, M. (2003): *La unidad bioquímica del hombre. De lo molecular a lo cultural*. Editorial Universitaria Santiago de Chile.
- (3) RIDLEY, M. (2004): *¿Qué nos hace humanos?* Edit. Taurus. Madrid.
- (4) ORTEGA Y GASSET, J. (1961): *El espectador*. Edit. Biblioteca Nueva. Madrid.
- (5) AYALA, F. (1996): *La naturaleza inacabada*. Salvat Editores, S. A., Barcelona.
- (6) CHANGEUX, J.-P. (1996): *Razón y placer*. Tusquets, S. A., Barcelona.
- (7) DAWKINS, R. (1993): *El gen egoísta*. Salvat Editores, S. A., Barcelona.
- (8) DAWKINS, R. (1995): *El capellán del diablo. Reflexiones sobre la esperanza, la materia, la ciencia y el amor*. Editorial Gedisa, Barcelona.
- (9) GRACIA, D. (1987): *La Universidad y el problema de la verdad*. Texto conferencia pronunciada en la Universidad de Deusto, San Sebastián (mayo).
- (10) LAÍN ENTRALGO P. (1953): *Sobre la Universidad hispánica*. Discurso inaugural Asamblea Universidades Hispánicas, Madrid (5 de octubre).
- (11) MAGEE, B. (1999): *Historia de la Filosofía*. Edit. La Isla, Buenos Aires.
- (12) ALEXANDER, G. (1957): *Biology, Barnes & Noble, Inc.*, New York.
- (13) SAPAG-HAGAR, M. (1991): «Ciencia, evolución y ética: de la herencia biológica a la herencia cultural». *An. Acad. Estudios Prof. A. Leng*, Vol. IX, año 9, 37-41, Santiago de Chile.
- (14) CHRISTEN, I. (1989): *El hombre biocultural*. Ediciones Cátedra, Madrid.
- (15) SAPAG-HAGAR, M. (2002): «La enfermedad y las ciencias biofarmacéuticas en el arte». *An. Real Acad. Farm.* (Madrid), Vol. 68, 71-79.
- (16) ESTRELLA, J. (1986): «Tres creadores: el Big-Bang, el ADN y la Mente». *Cuadernos Univ. de Chile*. (6) Edit. Universitaria, Santiago.
- (17) MAYNAR SMITH, J. (1987): *Los problemas de la Biología*. Ediciones Cátedra, S. A., Madrid.
- (18) LAÍN ENTRALGO, P. (1982): *Historia de la Medicina*. Salvat Editores, S. A., Barcelona.
- (19) CECH, T. R. (1987): «The Chemistry of self splicing RNA and RNA enzymes». *Science* 236: 1532-1539.
- (20) MADEN, B. E. (1995): «No soup for starters? Autotrophy and the origins of metabolism». *Trends Biochem. Sci.*, 20 (9): 337-341.
- (21) WACHTERSHÄUSER, G. (1992): «Groundworks for an evolutionary biochemistry: the iron-sulphur world». *Progr. Biophys. Mol. Biol.* 58 (2), 85-201.
- (22) CORNISH-BOWDEN, A. (2004): *The pursuit of perfection. Aspects of biochemical Evolution*. Oxford University Press, Oxford.
- (23) TEILHARD DE CHARDIN, P. (1965): *El fenómeno humano*. Taurus Ediciones, S. A., Madrid.
- (24) TEYSSEDRE, A. (2000): «Evolution du cerveau: le parcours continue». *Science et Vie* (n.º 210) Mars, 134-144.
- (25) ARSUAGA, J. L. y MARTÍNEZ, I. (2001): «El origen de la mente». *Investigación y Ciencia*, noviembre, n.º 342, 4-12.
- (26) CLARK, A. G.; GLANOWSKI, S.; NIELSEN, R.; THOMAS, P. D.; KEJARIWAL, A.; TODD, M. A.; TANENBAUM, D. M.; CIVELLO, D.; LU, F.; MURPHY, B.; FERREIRA, S.; WANG, G.; ZHENG, X.; WHITE, T. J.; SNINSKY, J. J.; ADAMS, M. D., CARGILL, M. (2003): «Inferred nonneutral evolution from human-chimp-mouse orthologous gene trios». *Science*, 302 (5652): 1876-7.

- (27) STEDMAN, H. et al. (2004): «Myosine gene mutation correlates with anatomical change in the human lineage». *Nature* 428, 415-418.
- (28) FISCHBACH, G. D. (1992): «Mente y cerebro». *Investigación y Ciencia*, noviembre, 6-15.
- (29) RAICHLÉ, M. E. (1994): «Representación visual de las operaciones mentales». *Investigación y Ciencia*, junio, 22-29.
- (30) GARRETÓN, A. (1982): *La Medicina en la obra de William Shakespeare*. Edit. Universitaria, Santiago de Chile.
- (31) SAPAG-HAGAR, M. (2004): «¿Qué nos hace humanos?» (Reseña). *An. Univ. de Chile*, Sexta serie n.º 16, diciembre, 260-264.
- (32) BROWN, J. R.; YE, H.; BRONSON, R. T., DIKES, P., GREENBERG, M. E. (1996): «A defect in nurturing in mice lacking the immediate early gene fosB». *Cell*, 86 (2), 237-309.
- (33) INSEL, T. R., YOUNG, L. J. (2001): «The neurobiology of attachment». *Nature Reviews in Neuroscience*, 2, 129-136.
- (34) CASPI, A.; MCCLAY, J.; MOFFITT, T. E.; MILL, J.; MARTIN, J.; CRAIG, I. W.; TAYLOR, A., POULTON, R. (2002): «Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children». *Science*, 297, 851-854.
- (35) SEN, S.; NESSE, R. M.; STOLTENBERG, S. F.; LI, S.; GLEIBERMAN, L.; CHARAVARTI, A.; WEDER, A. B., BURMEISTER, M. (2003): «A BDNF coding variant is associated with the NEO personality inventory domain neuroticism, a risk factor for depression». *Neuropsychopharmacology*, 28 (2): 397-401.
- (36) BOUCHARD, T. J.; LIKKEN, D. T.; MCGUE, M.; SEGAL, N. L., TELLEGEN, A. (1990): «Sources of human psychological differences: The Minnesota Study of Twins Reared». *Science*, 250: 223-228.
- (37) FISCHER, A. (2001): *Evolución..., el nuevo paradigma*. Editorial Universitaria, Santiago de Chile.
- (38) MALHERBE, J. F. (1990): «Le corp tridimensionnel», en *Pour une Ethique de la Médecine*, Larousse, Paris, 51-85.
- (39) LA METTRIE (1987): *El hombre máquina*. Editorial Alhambra, S. A., Madrid.
- (40) SPIRO, S. M. (1996): «The Art and Science of placebos». *Scient. Amer.-Science & Medicine*, March/April, 6-7.
- (41) WIDLÖSHER (1995): «Le cerveau et la vie mentale». *La Recherche*, n.º 280, 97-102.
- (42) JACOB, F. (1998): *El ratón, la mosca y el hombre*. Ediciones Grijalbo Mondadori, S. A., Barcelona.
- (43) JACOB, F. (1982): *El juego de lo posible*. Ediciones Grijalbo, S. A., Barcelona.
- (44) LOSADA, M. (2005): *Del corazón y la mente*. Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid.
- (45) JUAN PABLO II (1985): *El hombre, la cultura y la ciencia* (Discurso a la UNESCO), Editorial Salesiana y Editorial Patris, Santiago de Chile.

La diversidad funcional de proteína fosfatasa-1 y el papel de nuevas subunidades reguladoras

Recibido el 23 de febrero de 2006

JOSÉ MIGUEL ORTIZ MELÓN *

*Departamento de Biología Molecular. Facultad de Medicina.
Universidad de Cantabria*

RESUMEN

La fosforilación reversible de proteínas es un mecanismo que regula una gran variedad de procesos celulares y en particular la transmisión de señal. La proteína fosfatasa-1 (PP1) representa el mayor grupo de serina/treonina proteína fosfatasas. PP1 regula el metabolismo del glucógeno, el transporte intracelular, la contracción muscular, la síntesis proteica y la división celular. Esta diversidad funcional es consecuencia de la unión de un pequeño número de subunidades catalíticas con una amplia diversidad de subunidades reguladoras. Describimos aquí la proteína SIPP1, un factor del procesamiento de pre-mRNA que se une a PP1 y a la proteína PQBP-1. Dado que mutaciones en PQBP-1 es una de las causas del síndrome de retraso mental ligado al cromosoma X y que por otra parte, PQBP-1 se une a ataxina-1 y a otras proteínas con extensiones de poliglutamina causantes de enferme-

* *Correspondencia:* José Miguel Ortiz Melón. Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. 39011 Santander. Telf.: 942 202 941. Fax: 942 201 945.

e-mail: ortizjm@unican.es

Abreviaturas: AKAP: A-kinase anchoring protein; Cdc: Cell división cycle; CPI-17: Protein kinase C-potentiated inhibitory protein of PP1; DARP32: Dopamine and cAMP-regulated phosphorotein of 32,000; EGFP: Enhanced Green Fluorescent Protein; GADD34: Growth arrest and DNA damage protein 34; GST: Glutathione-S-transferase; LRR: Leucine-rich repeats; MYPT: Myosin phosphatase targeting subunit; Nek2: NIMA-related kinase 2; NIPP1: Nuclear inhibitor of PP1; NLS: Nuclear localization signal; PP1: Protein phosphatase 1; PP2A/2B: Protein phosphatase 2.^a, 2B; PQBP1: Poliglutamine binding protein 1; SCA-1: Spino cerebellar ataxia 1; SIPP1: Splicing factor that interacts with PQBP1 and PP1; XLMR: X-linked mental retardation.

dades neurodegenerativas, SIPP-1 puede estar implicado en la patogénesis de estas enfermedades.

Palabras clave: PP1.—Moduladores.—SIPP1.—Procesamiento.—Pre-mRNA.

ABSTRACT

The functional diversity of protein phosphatase-1 and the role of new regulatory subunits

Reversible protein phosphorylation is a mechanism that regulates many cellular processes and in particular signal transduction. Protein phosphatase-1 (PP1) is the major group of serin/threonin protein phosphatases. PP1 regulates glycogen metabolism, intracellular transport, muscle contraction, protein synthesis and cell division. The functional diversity of PP1 is due to a small number of catalytic subunits which bind to a large number of regulatory subunits. We describe here the identification of SIPP1, a new interactor, which is an splicing factor of pre-mRNA and binds also PQBP-1 protein. Since mutations in PQBP-1 have been reported in cases of X-linked mental retardation and PQBP-1 binds ataxin-1 and other poliglutamine disease proteins SIPP1 could be an element in the pathogenesis of neurodegenerative disease.

Key words: PP1.—Interactors.—SIPP1.—Splicing.—Pre-mRNA.

LA FOSFORILACIÓN REVERSIBLE DE PROTEÍNAS

La fosforilación reversible de proteínas es un mecanismo de regulación celular que afecta a una gran variedad de procesos como el metabolismo, la replicación de DNA, la expresión genética o el ciclo celular (1). Aproximadamente un tercio de todas las proteínas intracelulares están sujetas a regulación por fosforilación, lo que refleja la importancia y diversidad de las funciones reguladas por este mecanismo. El nivel de fosforilación de una proteína es crítico en muchas situaciones y está determinado por las actividades relativas de dos tipos de enzimas opuestos: proteína quinasas y proteína fosfatasas. Las proteína quinasas son enzimas que catalizan la transferencia de un grupo γ -fosforilo desde ATP al grupo OH de los aminoácidos serina, treonina y/o tirosina de proteínas específicas. Las proteína fosfatasas son enzimas hidrolíticos que eliminan un grupo fosforilo de los sustratos (proteínas) fosforilados (Figura 1). La con-

secuencia de estas modificaciones es que cambios en el estado de fosforilación de una proteína pueden afectar a la estructura o actividad de una proteína, a su afinidad a ligandos o a su estabilidad. La regulación de quinasas y fosfatasas proporciona a la célula, por otra parte, capacidad para cambiar rápidamente el estado de fosforilación de proteínas en respuesta a estímulos fisiológicos.

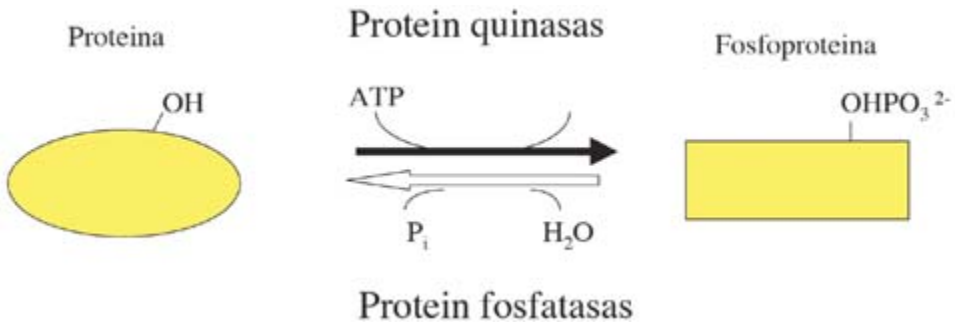


FIGURA 1. Fosforilación reversible de proteínas.

LA SUBUNIDAD CATALÍTICA DE PROTEÍNA FOSFATASA-1

El enzima Proteína fosfatasa-1 es un miembro de la familia de serina/treonina fosfatasas denominada PPP. Esta familia incluye también las subfamilias de PP2A, PP4, PP6, PP2B, PP5 y PP7 (2). Todos estos enzimas tienen una subunidad catalítica de estructura similar. En mamíferos hay tres genes diferentes que dan lugar a cuatro isoformas denominadas PP1 α , PP1 β (también conocida como PP1 δ), PP1 γ 1 y PP1 γ 2. Estas dos últimas isoformas se producen como consecuencia del procesamiento alternativo de un mismo gen. Con la excepción de PP1 γ 2, que se expresa predominantemente en testículos y cerebro, las otras isoformas PP1 α , PP1 β y PP1 γ 1 se expresan en todos los tejidos de mamíferos (3). Las cuatro isoformas comparten una estructura primaria de 260 aminoácidos, prácticamente idéntica, y sus diferencias se limitan a las regiones N y C-terminales. Las isoformas de PP1 muestran una distinta localización subcelular. Así, cada isoforma está presente en el núcleo y en el citoplasma durante la interfase, pero dentro del núcleo PP1 α está

asociado a la matriz nuclear, PP1 β se distribuye por todo el núcleo, mientras que PP1 γ 1 está enriquecida en el nucleolo (4). En neuronas, PP1 β co-localiza con el soma y PP1 γ 1 se localiza en sinapsis (5). Esta distinta localización es debido a diferencias en su afinidad por proteínas diana.

La estructura tridimensional de PP1 es la de un núcleo elíptico con la cadena polipeptídica plegada en 10 α -hélices y 3 láminas β (Figura 2). El centro de la molécula está compuesta por un par de láminas β empaquetadas en forma paralela formando una estructura de tipo sandwich β . El sitio catalítico se localiza en el punto de unión de una hendidura en forma de Y, en la superficie de la molécula. Los tres brazos de la Y se conocen como los canales hidrofóbico, ácido y C terminal. Los aminoácidos invariantes presentes en la parte central del sandwich β interactúan con un par de metales iónicos formando un centro binuclear metálico que cataliza la reacción de fosforilación en una sola etapa, implicando a una molécula de agua activada por metal (6).

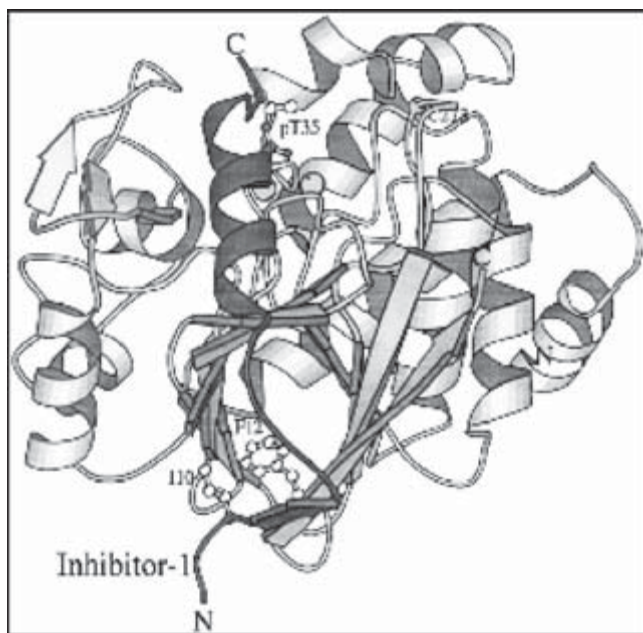


FIGURA 2. Modelo de cintas de la estructura cristalina de la subunidad catalítica de PP1 unida al Inhibidor-1, una proteína reguladora que contiene el motivo RVXF.

El lazo $\beta 12$ - $\beta 13$ protuberante que separa los canales ácido y C terminal contienen una secuencia de aminoácidos no conservada. Esta región, determina la especificidad hacia toxinas inhibitoras como el ácido okadaico, la microcistina -LR, calyculina A y tautomicina y es indispensable para la unión de inhibidores endógenos como el Inhibidor-1, Inhibidor-2 y NIPP1 (7).

Sobre la regulación de su actividad, se sabe que la proteína del ciclo celular Cdc2 fosforila al residuo Thr320 de PP1 cerca del extremo C terminal en fases tempranas de la mitosis. Esto produce la inhibición de PP1 y permite la entrada en mitosis (8). En células en reposo, la regulación de la actividad PP1 no se ejerce por fosforilación de la subunidad catalítica sino por interacciones con diferentes subunidades reguladoras.

HOLOENZIMAS DE PP1

La subunidad catalítica de PP1 descrita anteriormente no existe como proteína libre en las células, sino que ésta, se encuentra unida a un amplio número de proteínas reguladoras constituyendo holoenzimas con diferentes funciones. Hasta la fecha, se han identificado 70 subunidades reguladoras (Tabla 1). De este modo, además de a través de las isoformas, la diversidad de PP1 ha ido aumentando gradualmente durante la evolución por la gran expansión del número de subunidades reguladoras. Una expansión similar ha tenido lugar en el caso del enzima PP2A. En contraste con esta situación, las proteínas quinasas parecen haber seguido una ruta diferente, al haberse diversificado por aumento en el número de subunidades catalíticas. A pesar de esta diferente estrategia de diversificación, el número de ser/tre proteína quinasas y fosfatasa es probablemente igual cuando las consideramos a nivel de holoenzimas.

Las subunidades reguladoras de PP1 se pueden dividir en tres grupos: *a*) moduladores de la actividad enzimática, *b*) proteínas localizadoras-especificadoras de sustrato, y *c*) sustratos (9). Las proteínas típicamente inhibitoras como el Inhibidor-1, DARPP-32, Inhibidor-2 o CPI-17, bloquean la actividad de PP1 frente a todos los sustratos, inducen cambios de conformación en PP1, o se unen al sitio catalítico en su estado fosforilado como pseudo-sustratos. Las

proteínas especificadoras aumentan la actividad fosfatasa hacia algunos sustratos, pero la disminuyen frente a otros. Muchas veces actúan como proteínas localizadoras, anclando a PP1 en localizaciones subcelulares específicas que también contienen sustratos. Por ejemplo, MYPT ancla PP1 a las miofibrillas del tejido muscular y aumenta su actividad específica hacia miosina, pero disminuye su actividad hacia otros sustratos como la glucógeno fosforilasa. Otras subunidades localizadoras están representadas por proteínas que contienen una señal de localización nuclear (NLS) y dirigen a PP1 hacia el núcleo. El tercer grupo de proteínas son sustratos modificados por PP1. Así, por ejemplo, PP1 se asocia directamente con la proteína tirosina fosfatasa Cdc25. La defosforilación de Cdc25 en Ser287 se asocia con la activación de la fosfatasa y representa una etapa clave de regulación en la inducción de la mitosis (10). Otro ejemplo es Nek-2 que es, a la vez, sustrato y proteína localizadora de PP1 al centrosoma.

Las subunidades reguladores de PP1 pueden ser clasificados también como moduladores primarios y secundarios en base a si se originaron como reguladores de PP1 primitivamente, o si adquirieron sitios de unión a PP1 más tarde, en el curso de la evolución.

TABLA 1. *Moduladores de PP1*

Moduladores	Isoformas y homólogos
AKAIs	Inhibidor-1, DARPP32, PPP1R1C
AKAP149	—
AKAP220	—
AKAP450	AKAP450/AKAP350/CG-NAP/Yotiao
ASPPs	ASPP1, ASPP2/p53BP2
Aurora quinasas	Aurora-A, Aurora-B, Ip1(Y)
Bcls	Bcl-2, Bcl-x _L , Bcl-w
BH-protocadherina	—
Bifocal (D)	—
Cdc25	—
Focal adhesión quinasas	—
GADD34s	GADD34, ICP34.5/γ134.5, CreP
Gip1(Y)	—
Grp78	—
G-sustrato	—
G-subunidades	G _M , G _L , G _C , G _D , G _E , G _F , G _C , Gac1(Y), Pig2(Y)

TABLA 1. *Moduladores de PP1 (continuación)*

Moduladores	Isoformas y homólogos
Host-cell-factor	—
Hox11	—
PP2A inhibidores	I ₁ ^{PP2A} /PHAP-I; I ₂ ^{PP2A} /SET/PHAP-IL/TAF-1β
Inhibidor-2	Inhibidor-2, Glc8(Y)
Inhibidor-3	Inhibidor-3/HCG-V, Yfr003c(Y)
Klp38B(D)	—
MYPTs	MYPT1/M110/M130, MYPT2/M20
N-CoR	—
Mek2	—
Neurabinas	Neurabina-I, Neurabina-II/espinofilina
Neurofilamento-L	—
NIPP1	NIPP1/Ard1
Pan 1(Y)	—
Phactrs	Phactr-1,2,3
PHIs	PHI-1/2, CPI-17, KEP1
Fosfofructoquinasa	—
PKR	—
PRIP-1	PRIP-1/p130
Proteína quinasa R	—
PNUTS	PNUTS/R111/p99
PP-1bp80	—
PSF	—
Regs(Y)	—
Retinoblastoma	—
Ribosoma L5	—
RIPP1	—
SARAs	SARA, Endofin
Scd5(Y)	—
Sds22	Sds22/Egp1
Sla1(Y)	—
SNF5	SNF5/INI1
SIPP1	SNP70/NpwBP
Staufen	—
Tau	—
Trithorax	—
TIMAPs	—
Vitamina D ₃ receptor	—

Proteínas que interactúan con PP1. La primera columna muestra en orden alfabético los nombres generales de familias de reguladores de PP1 o el de un representante. Reguladores de levadura y *Drosophila* se designan por (Y) y (D). En la segunda columna los nombres de isoformas y homólogos están separados por / mientras que sinónimos y homólogos están separados por un guión.

LA UNIÓN DE LAS SUBUNIDADES REGULADORAS A PP1. EL SITIO RVXF

Los numerosos moduladores de PP1 no están, como cabría esperar, relacionados estructuralmente. Para poder explicar la situación paradójica de proteínas diferentes capaces de unirse a PP1, se ha propuesto la existencia de motivos de secuencia de aminoácidos tanto en la subunidad catalítica como en las reguladoras, que funcionan como sitios de unión múltiple y que pueden ser compartidos entre sí por diferentes moduladores. Esto constituiría la base de un control combinatorio de PP1, por el que la actividad y especificidad de sustrato de los holoenzimas estaría determinada por la combinación de los sitios de unión que están ocupados.

El mejor conocido y más abundante de estos motivos es el llamado motivo RVXF, en el que X representa cualquier residuo. Este motivo se une a una conformación extendida en el canal hidrofóbico de la molécula de PP1. Los residuos hidrofóbicos que se unen al motivo RVXF están muy conservados en las isoformas de PP1, pero no están presentes en las de PP2A o PP2B, lo que explica, al menos en parte, la selectividad de las proteínas que interaccionan con cada una de las fosfatasas, a pesar de la semejanza en la estructura de las subunidades catalíticas.

A pesar de su importancia, la unión al motivo RVXF tiene escaso efecto en la conformación y actividad de PP1 (11). Hay evidencia no obstante, de que es crucial para los efectos de las subunidades reguladoras sobre PP1. Así por ejemplo, se ha visto que péptidos sintéticos que contienen este motivo, interfieren con la unión de muchos reguladores y afectan las propiedades de muchos holoenzimas. Una interpretación de estos hallazgos es que la unión del motivo RVXF a PP1 aumentaría la concentración local del regulador y promovería la unión de sitios de unión secundarios, lo que determinaría la actividad y/o especificidad del enzima. De acuerdo con esta idea, se ha descrito que en la interacción de MYPT a PP1 la unión del motivo RVXF es un pre-requisito para la unión cooperativa de otros motivos de MYPT a PP1 (12). Es interesante constatar que con frecuencia se encuentran residuos serina o treonina en la proximidad del motivo RVXF y que estos pueden ser fosforilados *in vivo*, lo que da lugar a una disminución de la afinidad del motivo RVXF por PP1.

El motivo RVXF está presente en la mayoría de los moduladores de PP1 conocidos y por algún tiempo se pensó que esto implicaba el que PP1 no podía interactuar simultáneamente con más de un regulador. Sin embargo, observaciones recientes apoyan el concepto de que fosfo-inhibidores y otros reguladores que contienen el motivo RVXF pueden unirse a PP1 simultáneamente. Así por ejemplo el Inhibidor-1 se une a la proteína GADD34, la cual se une también a PP1 formando un complejo trimérico (13). Asimismo moduladores como la proteína quinasa Aurora A (14) o el factor de procesamiento de pre-mRNA SIPP1 (15) contiene dos motivos RVXF funcionales, indicando que pueden interactuar con PP1 en dos maneras diferentes.

OTROS SITIOS DE INTERACCIÓN

Además del motivo RVXF, la mayoría de los moduladores de PP1 contienen sitios de unión secundarios que regulan la especificidad de sustrato o actividad catalítica de PP1. Muchas veces estos sitios de interacción secundarios se sitúan próximos al motivo RVXF. Por ejemplo, el motivo RVXF de NIPP1 está flanqueado por una secuencia polibásica inhibitoria (16). Análogamente, la estructura del complejo de PP1 y el dominio N-terminal de NIPP1 ha revelado que los aminoácidos N-terminal al motivo RVXF remodelan la hendidura catalítica para acomodar la miosina con afinidad aumentada (17). Las proteínas antiapoptóticas Bcl-Xl y Bcl-w contienen, además del motivo RVXF, un motivo FXXR XR que parece estar presente en otros reguladores de PP1 (18). Una tira de seis residuos a continuación del motivo RVXF de neurabina media la interacción selectiva con la isoforma PP1 γ 1 (19). Otros sitios secundarios de interacción se encuentran más alejados del motivo RVXF. Por ejemplo, MYPT contiene repeticiones ankyrina que interactúan específicamente con el extremo C-terminal de PP1 (17). Los determinantes inhibitorios de la subunidad reguladora AKAP220 están localizados a unos 500 aminoácidos del motivo RVXF (11).

Algunos reguladores como Sds22 o el Inhibidor-2 no contienen un motivo RVXF, pero poseen sitios únicos de unión a PP1. Así, Sds22 contiene 12 repeticiones de aminoácidos ricos en leucina (LRR). El Inhibidor-2 contiene al menos cinco sitios de unión a PP1.

Entre ellos hay un motivo IKGI inhibitorio, que se une a un sitio cercano al sitio de unión de RVXF, y un motivo KLHY, del que se predice que funciona como un motivo RVXF y se une al canal de unión de RVXF (20).

FUNCIÓN DE HOLOENZIMAS DE PP1

La proteína fosfatasa PP1 regula numerosos procesos celulares. Así por ejemplo, en el proceso de obtención de energía, cuando los nutrientes son abundantes, PP1 estimula el uso de los materiales más eficientes desde el punto de vista energético, aumentando el almacenamiento de energía en forma de glucógeno y deprimiendo las rutas anabólicas (Figura 3). En un contexto diferente, PP1 posibilita la relajación de la actomiosina durante la contracción muscular, el retorno a patrones basales de síntesis proteica y el reciclado de factores de transcripción y procesamiento de m-RNA. PP1 juega también un papel clave en la recuperación del estrés, aunque favorece la apoptosis cuando el daño celular es grande. PP1 regula asimismo bombas y

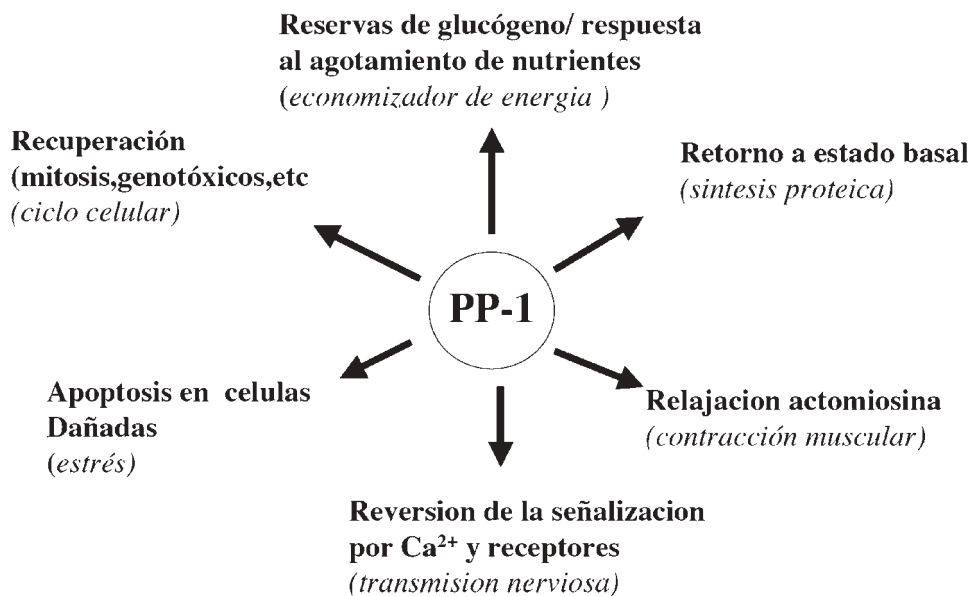


FIGURA 3. Funciones de PP1.

transportadores de iones en varios tejidos y canales iónicos implicados en la excitación neuronal. Finalmente, PP1 promueve la salida de mitosis en el ciclo celular. Este conjunto de funciones han llevado a Ceulemans y Bollen (21) a proponer que PP1 actúa fisiológicamente como un economizador celular y como un comando de reinicio tras la activación de numerosos procesos celulares.

IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS SUBUNIDADES REGULADORAS: SIPP1

De consideraciones sobre el número de isoformas y subunidades reguladoras identificadas se deduce que un número todavía importante de subunidades reguladoras aún no han sido descritas. Su identificación y caracterización es importante para poder conocer muchos aspectos de la regulación celular. Para identificar nuevas subunidades reguladoras de PP1 se han utilizado varias aproximaciones experimentales. Inicialmente se encontraron nuevos reguladores durante la caracterización de holoenzimas de PP1 purificados (22). Más recientemente, se han empleado herramientas de bioinformática y espectroscopia de masas. En nuestro grupo, hemos empleado el método de los dos híbridos para rastrear una genoteca de embrión de ratón con las isoformas de PP1 γ 2 y δ . Con ambas subunidades catalíticas se encontró una proteína que no había sido anteriormente relacionada con PP1 (15). Esta proteína había sido previamente descrita como una proteína que interaccionaba en el núcleo con la proteína PQBP-1/Npw38 (23) y también como una proteína capaz de interaccionar con dominios SH3 *in vitro* (24). Dado que durante su caracterización, hemos encontrado que funciona como un factor de procesamiento de pre-mRNA, hemos rebautizado a esta proteína con el nombre de SIPP1 por «factor de splicing que interacciona con PQBP1 y PP1». La proteína SIPP1 tiene 641 residuos de aminoácidos y es una proteína modular con una señal bipartita de localización nuclear (NLS), una región coiled-coil, dos regiones ricas en residuos de prolina y una región rica en residuos de aspartato.

Empleando fusiones de GST con diferentes fragmentos de SIPP1 así como co-inmunoprecipitación hemos demostrado que SIPP1 interacciona con PP1 tanto *in vivo* como *in vitro*. La proteína SIPP1 con-

tiene una secuencia canónica RVXF (R217 KVGf221) y un motivo «RVXF-like» (L306 SVRF310) de unión a PP1. Estudios de mutagénesis han mostrado que ambos motivos están implicados en esta unión. El co-inmunoprecipitado a partir de lisados celulares con SIPP1 resultó ser completamente inactivo, lo que indica que la actividad PP1 estaría totalmente inhibida. Fragmentos de SIPP1 obtenidos en *E. coli*, y que contienen los sitios RVXF, resultan ser solo moderadamente inhibidores, por lo que es posible que los fragmentos de SIPP1 recombinante obtenidos en *E. coli* no posean la conformación adecuada o no hayan sido modificados convenientemente. Asimismo, es también posible que co-inmunoprecipite un tercer componente importante para conseguir la inhibición completa.

FUNCIÓN DE SIPP1 Y PP1 ASOCIADA

Varias líneas de evidencia indican que SIPP1 es un factor de procesamiento de pre-mRNA. Así, en primer lugar, SIPP1 interacciona con RNA (23) y con la proteína PQBP1. Ésta, a su vez, se une a otro factor de procesamiento, la proteína U5-15K, un componente del complejo U4/U6.U5 compuesto por varias proteínas unidas a RNA de pequeño tamaño (snRNP). En segundo lugar, estudios de localización subcelular con fusiones EGFP-SIPP1 muestran que la proteína se localiza en compartimentos nucleares denominados «speckles», que funcionan como lugares de almacenamiento y/o ensamblaje de factores proteicos de la maquinaria del procesamiento de pre-mRNA. Por otra parte, la proteína SIPP1 se ha identificado por espectrometría de masas como un componente de los espliceosomas (25). De acuerdo con un posible papel en el procesamiento de pre-mRNA, se ha encontrado, que un fragmento de 192 aminoácidos (180-372) bloquea casi totalmente el procesamiento de pre-mRNA en extractos nucleares. Por otro lado, utilizando un sistema experimental constituido por una construcción que contiene los genes de β -galactosidasa y luciferasa separados por una secuencia intrónica, se ha encontrado, que SIPP1 era capaz de aumentar la eficiencia de procesamiento del gen reportero más de dos veces, en tanto que fragmentos derivados de SIPP1 no tenían este efecto (26). Asimismo, mutantes en los que SIPP1 se acumula en el citoplasma, son mucho menos efectivos en estimular el procesamiento. Todo ello

indica que SIPP1 afecta el procesamiento de m-RNA. Ahora bien ¿cómo activa SIPP1 el procesamiento de m-RNA? Makarowa y colaboradores (27) han encontrado que SIPP1 y PQBP1 se encuentran asociados establemente con un complejo que no ha experimentado activación catalítica. En resumen, parece que además de una función en el ensamblaje o activación del espliceosoma, SIPP1 podría jugar un papel en la catálisis del «splicing». Finalmente, SIPP1 podría afectar al procesamiento de pre-mRNA, por su capacidad, para «marcar» a factores proteicos específicos para su defosforilación por PP1. En este sentido la desorganización de espliceosomas (que tiene lugar tras la etapa de catálisis) y la relocalización de los factores a los «speckles» se han asociado con sucesos de defosforilación (Figura 4). Algunos factores de procesamiento tienen también funciones en otros procesos como en la transcripción.

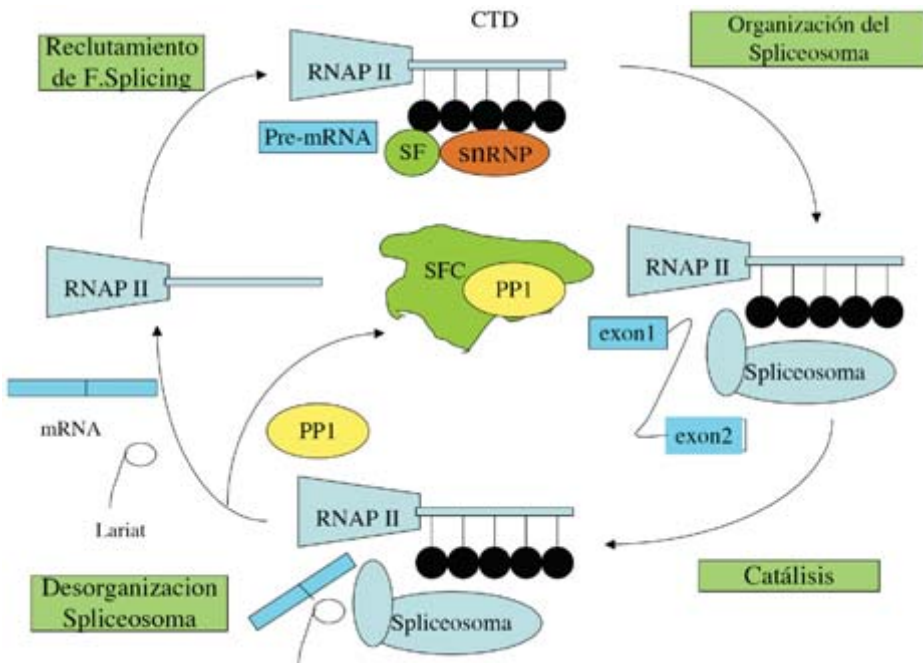


FIGURA 4. Posibles funciones de PP1 en el procesamiento de pre-mRNA.

Un mejor conocimiento de la función de SIPP1 puede tal vez proceder de un mejor conocimiento de sus ligandos. Así, el dominio C

terminal de SIPP1, que es necesario para su localización en los «spec-les», contiene una secuencia rica en prolina que media la unión al dominio WW de PQBP1/Npw38. Este mismo dominio WW se une también al dominio C terminal de RNA polimerasa II y esta interacción aumenta por la fosforilación de este dominio (28).

La mutación de las cuatro secuencias de señalización nuclear (NLS) de SIPP1 no es capaz de impedir su localización nuclear. Esto indica que SIPP1 puede ser traslocado al núcleo por otra proteína, posiblemente PQBP1. PQBP1 es abundante en cerebro y en particular en el cortex e hipocampo, y podría suceder que en estas regiones, la traslocación de SIPP1 estuviera influida por la concentración de PQBP1. La proteína PQBP1 por su parte, se ha asociado recientemente con el síndrome de retraso mental ligado al cromosoma X (XLMR) por el cual, mutaciones en este gen dan lugar a proteína PQBP1 trunca-da. Debido a que PQBP1 y SIPP1 son co-transportados al núcleo, es posible que algunos efectos de dichas mutaciones puedan ser debidos a una deficiente acumulación nuclear de SIPP1. Resultaría muy interesante examinar la distribución subcelular de SIPP1 en las células de pacientes de retraso mental asociado a mutaciones de SIPP1.

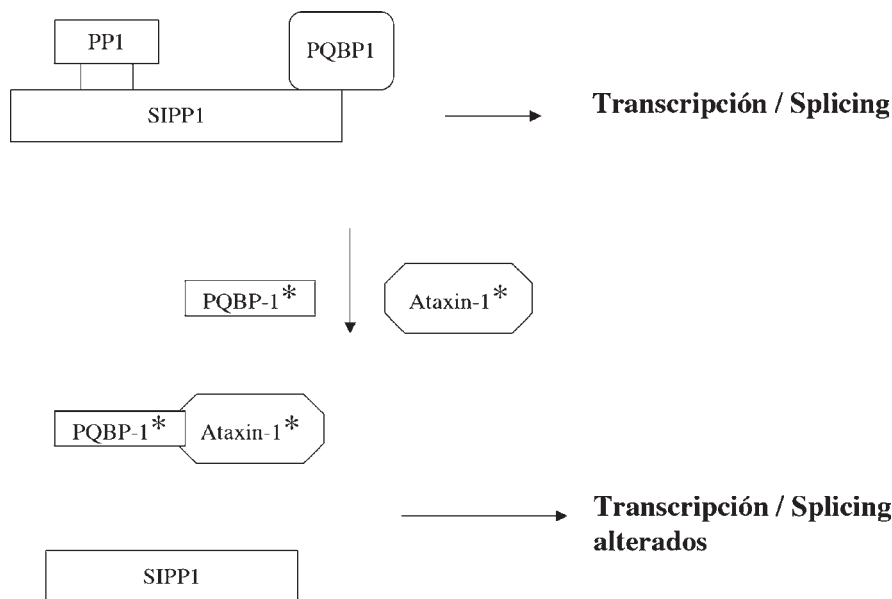


FIGURA 5. SIPP1 y proteínas interaccionantes.

La proteína PQBP1 interacciona también con otras proteínas como ataxina-1, que contienen extensiones de poliglutamina. Esta interacción está aumentada en los casos en los que como consecuencia de mutación, las extensiones de poliglutamina aumentan en número como en el caso de la ataxia espinocerebelar tipo 1 (SCA-1) (29). Una consecuencia del aumento de la interacción PQBP1/ataxina 1 es un aumento de la unión de PQBP-1 al dominio C terminal de RNA polII y por tanto una disminución de la transcripción. Dado que SIPP1 y RNA polII interaccionan con el dominio WW de PQBP1, se puede suponer que la unión de PQBP1 a las extensiones de poliglutamina aumentarían la interacción PQBP1-SIPP1 y por tanto interferiría con la función de SIPP1 en el procesamiento de pre mRNA (Figura 5). Enfermedades neurodegenerativas del tipo de la ataxia tipo 1, o la enfermedad de Huntington, se caracterizan por la formación de agregados nucleares que se forman por extensiones de poliglutamina expandidas. En este contexto la co-expresión de PQBP1 y sus ligandos, ya sea la proteína U5-15K, ataxina 1 o SIPP1, siempre resulta en la formación de cuerpos nucleares de inclusión similares a los que son nucleados por los productos proteicos de los genes de las enfermedades citadas. En todos los casos PQBP1 rodea estos cuerpos de inclusión indicando que los ligandos de PQBP1 siembran las inclusiones. En resumen, estos datos sugieren que SIPP1 puede contribuir a la patología de las enfermedades neurodegenerativas debidas a extensiones de poliglutamina.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) HUNTER, T. (2000): «Signaling-2000 and beyond». *Cell* 100: 113-27.
- (2) BARFORD, D.; DAS, A. K., EGLOFF, M. P. (1998): «The structure and mechanism of protein phosphatases: insights into catalysis and regulation». *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 27: 133-64.
- (3) SASAKI, K.; SHIMA, H.; KITAGAWA, Y.; IRINO, S.; SUGIMURA, T., NAGAO, M. (1990): «Identification of members of the protein phosphatase 1 gene family in the rat and enhanced expression of protein phosphatase 1 alfa in rat hepatocellular carcinomas». *Jpn. J. Cancer Res* 81: 1272-1280.
- (4) ANDREASSEN, P. R.; LACROIX, F. B.; VILLA-MORUZZI, E., MARGOLIS, R. L. (1998): «Differential subcellular localization of protein phosphatase-1 alpha, gamma1, and delta isoforms during both interphase and mitosis in mammalian cells». *J Cell Biol* 141: 1207-15.

- (5) STRACK, S.; KINI, S.; EBNER, F. F.; WADZINSKI, B. E., COLBRAN, R. J. (1999): «Differential cellular and subcellular localization of protein phosphatase 1 isoforms in brain». *J Comp Neurol* 413: 373-84.
- (6) EGLOFF, M. P.; COHEN, P. T.; REINEMER, P., BARFORD, D. (1995): «Cristal structure of the catalytic subunit of the human protein phosphatase 1 and its complex tungstate». *J. Mol. Biol.* 254: 942-59.
- (7) CONNOR, J. H.; KLEEMAN, T.; BARIK, S.; HONKANEN, R. E., SHENOLIKAR, S. (1999): «Importance of the beta12-beta13 loop in protein phosphatase-1 catalytic subunit for inhibition by toxins and mammalian protein inhibitors». *J Biol Chem* 274: 22366-72.
- (8) KWON, Y. G.; HUANG, H. B.; DESDOUITS, F.; GIRAULT, J. A.; GREENGARD, P., NAIRN, A. C. (1997): «Characterization of the interaction between DARPP-32 and protein phosphatase 1 (PP-1): DARPP-32 peptides antagonize the interaction of PP-1 with binding proteins». *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 3536-41.
- (9) BOLLEN, M. (2001): «Combinatorial control of protein phosphatase-1». *Trends Biochem Sci* 26: 426-31.
- (10) MARGOLIS, S. S.; WALSH, S.; WEISER, D. C.; YOSHIDA, M.; SHENOLIKAR, S., KORNBLUTH, S. (2003): «PP1 control of M phase entry exerted through 14-3-3-regulated Cdc25 dephosphorylation». *Embo J* 22: 5734-45.
- (11) SCHILLACE, R. V.; VOLTZ, J. W.; SIM, A. T.; SHENOLIKAR, S., SCOTT, J. D. (2001): «Multiple interactions within the AKAP220 signaling complex contribute to protein phosphatase 1 regulation». *J Biol Chem* 276: 12128-34.
- (12) TOTH, A.; KISS, E.; HERBERG, F. W.; GERGELY, P.; HARTSHORNE, D. J., ERDODI, F. (2000): «Study of the subunit interactions in myosin phosphatase by surface plasmon resonance». *Eur J Biochem* 267: 1687-97.
- (13) CONNOR, J. H.; WEISER, D. C.; LI, S.; HALLENBECK, J. M., SHENOLIKAR, S. (2001): «Growth arrest and DNA damage-inducible protein GADD34 assembles a novel signaling complex containing protein phosphatase 1 and inhibitor 1». *Mol Cell Biol* 21: 6841-50.
- (14) KATAYAMA, H.; ZHOU, H.; LI, Q.; TATSUKA, M., SEN, S. (2001): «Interaction and feedback regulation between STK15/BTAK/Aurora-A kinase and protein phosphatase 1 through mitotic cell division cycle». *J Biol Chem* 276: 46219-24.
- (15) LLORIAN, M.; BEULLENS, M.; ANDRÉS, I.; ORTIZ, J. M., BOLLEN, M. (2004): «SIPP1, a novel pre-mRNA splicing factor and interactor of protein phosphatase-1». *Biochem J* 378: 229-38.
- (16) BEULLENS, M.; VAN EYNDE, A.; VULSTEKE, V.; CONNOR, J.; SHENOLIKAR, S.; STALMANS, W., BOLLEN, M. (1999): «Molecular determinants of nuclear protein phosphatase-1 regulation by NIPP-1». *J Biol Chem* 274: 14053-61.
- (17) TERRAK, M.; KERFF, F.; LANGSETMO, K.; TAO, T., DOMÍNGUEZ, R. (2004): «Structural basis of protein phosphatase 1 regulation». *Nature* 429: 780-4.
- (18) GARCÍA, A.; CAYLA, X.; CAUDRON, B.; DEVEAUD, E.; RONCAL, F., REBOLLO, A. (2004): «New insights in protein phosphorylation: a signature for protein phosphatase 1 interacting proteins». *C R Biol* 327: 93-7.
- (19) CARMODY, L. C.; BAUMAN, P. A.; BASS, M. A.; MAVILA, N.; DEPAOLI-ROACH, A. A., COLBRAN, R. J. (2004): «A protein phosphatase-1gamma1 isoform selectivity determinant in dendritic spine-associated neurabin». *J Biol Chem* 279: 21714-23.

- (20) YANG, J.; HURLEY, T. D., DEPAOLI-ROACH, A. A. (2000): «Interaction of inhibitor-2 with the catalytic subunit of type 1 protein phosphatase. Identification of a sequence analogous to the consensus type 1 protein phosphatase-binding motif». *J Biol Chem* 275: 22635-44.
- (21) CEULEMANS, H., BOLLEN, M. (2004): «Functional diversity of protein phosphatase-1, a cellular economizer and reset button». *Physiol Rev* 84: 1-39.
- (22) CAMPOS, M.; FADDEN, P.; ALMS, G.; QIAN, Z., HAYSTEAD, T. A. (1996): «Identification of protein phosphatase-1-binding proteins by microcystin-biotin affinity chromatography». *J Biol Chem* 271: 28478-84.
- (23) KOMURO, A.; SAEKI, M., KATO, S. (1999): «Association of two nuclear proteins, Npw38 and NpwBP, via the interaction between the WW domain and a novel proline-rich motif containing glycine and arginine». *J Biol Chem* 274: 36513-9.
- (24) CRAGGS, G.; FINAN, P. M.; LAWSON, D.; WINGFIELD, J.; PERERA, T.; GADHER, S.; TOTTY, N. F., KELLIE, S. (2001): «A nuclear SH3 domain-binding protein that colocalizes with mRNA splicing factors and intermediate filament-containing perinuclear networks». *J Biol Chem* 276: 30552-60.
- (25) ZHOU, Z.; LICKLIDER, L. J.; GYGI, S. P.; REED, R. (2002): «Comprehensive proteomic analysis of the human spliceosome». *Nature* 419: 182-5.
- (26) LLORIAN, M.; BEULLENS, M.; LESAGE, B.; NICOLAESCU, E.; BEKE, L.; LANDUYT, W.; ORTIZ, J. M., BOLLEN, M. (2005): «Nucleocytoplasmic shuttling of the splicing factor SIPP1». *J Biol Chem* 280: 38862-9.
- (27) MAKAROVA, O. V.; MAKAROV, E. M.; URLAUB, H.; WILL, C. L.; GENTZEL, M.; WILM, M., LUHRMANN, R. (2004): «A subset of human 35S U5 proteins, including Prp19, function prior to catalytic step 1 of splicing». *Embo J* 23: 2381-91.
- (28) WASHINGTON, K.; AMMOSSOVA, T.; BEULLENS, M.; JEREBSOVA, M.; KUMAR, A.; BOLLEN, M., NEKHAI, S. (2002): «Protein phosphatase-1 dephosphorylates the C-terminal domain of RNA polymerase-II». *J Biol Chem* 277: 40442-8.
- (29) OKAZAWA, H.; RICH, T.; CHANG, A.; LIN, X.; WARAGAI, M.; KAJIKAWA, M.; ENOKIDO, Y.; KOMURO, A.; KATO, S.; SHIBATA, M.; HATANAKA, H.; MOURADIAN, M. M.; SUDOL, M., KANAZAWA, I. (2002): «Interaction between mutant ataxin-1 and PQBP-1 affects transcription and cell death». *Neuron* 34: 701-13.

Gripe aviar: Situación actual *

Recibido el 9 de marzo de 2006

JOSÉ ANTONIO CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO
*Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.
Catedrático Emérito de la Universidad de Salamanca*

RESUMEN

La presente comunicación, que es continuación y ampliación de trabajos anteriores del autor sobre virus de la gripe o influenza, publicados por la Real Academia Nacional de Farmacia e indicados en la página web de la misma (www.ranf.com), se refiere principalmente a los siguientes aspectos:

- a) La importancia de la glicoproteína vírica denominada hemaglutinina (HA) en el proceso de fijación selectiva y penetración de este virus en la célula hospedadora; y cómo ciertas modificaciones de la estructura de dicha glicoproteína afectan a la patogenicidad del virus de la gripe aviar subtipo H5N1.
- b) Los mecanismos de transmisión de la influenza aviar por reagrupamiento («reassortment») de genes de varias procedencias, o por mutación de genes.
- c) La peligrosidad actual en aves y en seres humanos a causa de dicho virus H5N1.
- d) Algunos de los posibles remedios y fármacos —excluidos los inhibidores de las neuraminidasa, NA (por ser objeto de otra próxima publicación del autor)— para combatir el riesgo de eventuales epidemias/pandemia.

Palabras clave: Gripe aviar.—Influenza aviar.—Hemaglutinina.—HA.—Virus H5N1.

* Extracto parcial de la conferencia impartida en la sesión del 2-II-2006 de esta Real Academia con el título: «Gripe aviar: Situación actual (peligrosidad y eventuales remedios», incluyendo además algunos datos posteriores a esa fecha (hasta el 28-II-2006).

ABSTRACT

Avian influenza: Situation at present

This communication, which follows and amplifies previous papers by the author, published by the *Real Academia Nacional de Farmacia*, as indicated on its web page (www.ranf.com), is mainly concerned with the following issues:

- a) The role of the influenza viral glycoprotein named hemagglutinin (HA) in the selective binding and entry of this virus into the host cell; and also how certain modifications in the structure of this glycoprotein influence the pathogenicity of the avian influenza H5N1 subtype virus.
- b) The mechanisms of avian influenza transmission both by reassortment of genes from several sources and by gene mutation.
- c) The present danger for birds and humans arising from the infectivity of the H5N1 virus.
- d) The use of resources and drugs —excluding those related to the inhibition of neuraminidase, NA (since they will be addressed in a forthcoming publication by the author)— to combat the eventual risk of epidemics/pandemic.

Key words: Avian flu.—Hemagglutinin.—HA.—H5N1 influenza virus.

1. INTRODUCCIÓN

Como continuación y ampliación de otras conferencias o comunicaciones del autor impartidas en la Real Academia Nacional de Farmacia en fechas próximas (1, 2) o más remotas (3-5), así como en la Real Academia Nacional de Medicina (6), se resume en la presente publicación gran parte de lo que se expuso, principalmente mediante imágenes y esquemas, en la sesión del 2-II-2006, relativo a la situación actual y a algunos remedios acerca de la influenza o gripe aviar o aviaria.

Antes de alcanzarse el elevado nivel de conocimientos de que se dispone actualmente sobre la composición, estructura y ciclo biológico del virus de la gripe tipo A y sus diferentes subtipos —conocimiento que es muy amplio y profundo desde el año 1983 en lo concerniente a sus dos glicoproteínas de la envoltura vírica denominadas **hemaglutinina (HA o H**, abreviadamente) y **neuraminidasa (NA o N) = sialidasa** (enzima hidrolítica n.º EC 3. 2. 1. 18)—, los trabajos para hallar agentes que bloquearan alguna/s etapa/s del ciclo

del virus en que intervienen estas glicoproteínas se iniciaron en varios laboratorios (también en el de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca en cooperación con el Instituto Pasteur de París, en la década de 1970), aunque de una forma inevitablemente empírica. Por ello, los resultados sólo fueron preliminares. Ya a partir de 1983, en que se había determinado la estructura tridimensional de dichas glicoproteínas, se pudo abordar la búsqueda racional y precisa de agentes que inhibieran ese ciclo biológico y pudieran convertirse en fármacos antigripales.

Como es lógico, estas investigaciones se han realizado sin perder de vista el perfeccionamiento de las **vacunas**, cuyo ventajoso empleo se introdujo hacia mediados de la década de 1940 y sigue siendo de reconocida utilidad; empleo, a su vez, compatible y hasta complementario con el de los mencionados agentes antivirales, de uso restringido, aún incipiente. Una veintena de reuniones patrocinadas por el «Groupe d'Étude et d'Information sur la Grippe» (GEIG), organizadas por los profesores P. Saliou y C. Hannoun (de París), celebradas en históricas ciudades o atractivos sitios de Europa cada año durante las décadas de 1980 y 1990, con la participación de eminentes especialistas de diversos países del Viejo y el Nuevo Continente, han contribuido a un fecundo intercambio de conocimientos y a la elaboración de proyectos de coordinación con los organismos internacionales de la salud.

Asimismo, a partir de la década de 1990 se han intensificado los esfuerzos por encontrar **nuevos agentes** que pudieran bloquear el ciclo vírico, pero afectando no a las glicoproteínas periféricas HA y/o NA sino al **ARN y a proteínas víricas internas**, que no están sometidas (o lo están en menor grado) a los cambios que, habitualmente de forma ligera cada año y profundamente cada cierto número de años (10 a 20 aproximadamente), aquéllas experimentan.

Es sabido que estos cambios anulan o disminuyen los mecanismos defensivos de los hospedadores, produciéndose así epidemias o pandemias en los humanos, y epizootias en diversas especies animales.

En relación con este problema, el mejor **conocimiento del genoma vírico y de las proteínas por él codificadas** ha resultado muy atractivo. Pero aún no se han obtenido los resultados prácticos que cabe esperar.

Los ocho segmentos de que consta el genoma de los tipos A y B (el C consta de siete, y carece de neuraminidasa, pero tiene acetiltransferasa) (3) del virus de la gripe codifican las proteínas que se indican seguidamente:

Segmento 1: Polimerasa básica 2	PB2
Segmento 2: Polimerasa básica 1	PB1
Segmento 3: Polimerasa ácida	PA
Segmento 4: Hemaglutinina	HA
Segmento 5: Nucleoproteína	NP
Segmento 6: Neuraminidasa (= Sialidasa)	NA
Segmento 7: Proteínas de matriz (que integran la estructura)	$M_1 + M_2$
Segmento 8: Proteínas no estructurales	$NS_1 + NS_2$

(Véase Figura 1):

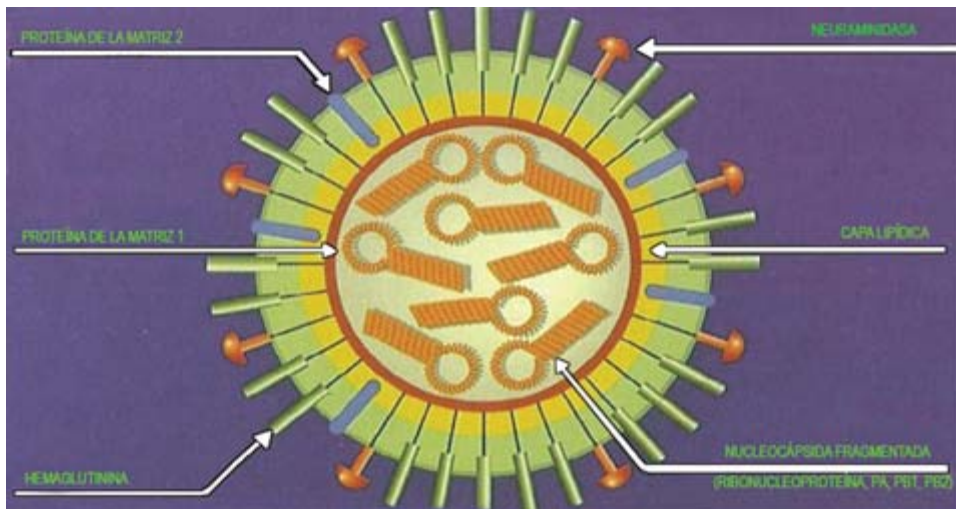


FIGURA 1. Esquema del virus de la gripe tipo A. (Cortesía de GEIG, París).

2. IMPORTANCIA DE LA HEMAGLUTININA EN EL CICLO DE REPRODUCCIÓN DEL VIRUS DE LA GRIPE

Los intentos de bloqueo del ciclo biológico del virus de la gripe en la etapa en que interviene decisivamente esta glicoproteína, con la fi-

nalidad de lograr un efecto terapéutico, han resultado poco prácticos, hasta la fecha; pero esto no significa que carezcan de interés en el futuro. Por ello, siguen realizándose estudios experimentales (7).

En todo caso, sí han sido muy importantes para conocer las peculiaridades de la compleja etapa de la fijación del virus a la célula hospedadora, seguida de su penetración en la misma. Estas peculiaridades se manifiestan de modo diferente en mamíferos y en aves, e incluso dentro de cada uno de estos grupos según sean unas u otras especies.

Concretamente, los virus de influenza aviar se unen de modo preferente (aunque no exclusivo) con los receptores celulares constituidos por glicoconjugados cuyo resto terminal es el ácido *N*-acetilneuramínico enlazado con galactosa mediante unión α 2, **3**, mientras los virus de la gripe humana lo hacen preferentemente con el ácido *N*-acetilneuramínico enlazado a la galactosa por unión α 2, **6**. En realidad, la especificidad es aún más estricta, pues en algunas especies de aves se ha detectado que tal preferencia de fijación por dichos virus afecta también a la índole de los otros componentes glicánicos contiguos a la galactosa (fucosa, monosacáridos sulfatados, etc.) (2), y al tipo de ácido siálico, ya que no es igual para el ácido *N*-acetilneuramínico que para el *N*-glicolilneuramínico (8). Tampoco hay que olvidar que estos virus aviares son esencialmente, aunque no únicamente, enterotropos, mientras que los de mamíferos lo son neumotropos; y que la temperatura media corporal de muchas aves excede en varios grados a la de los mamíferos. Ambos aspectos se manifiestan en diferencias funcionales de los virus.

Por tanto, la selectividad en la etapa inicial de fijación del virus, previa a su penetración en la célula hospedadora, constituye una barrera entre especies; cuyo salto, no obstante, puede producirse y de hecho se ha comprobado que ocurre.

También hay que tomar en consideración el hecho de que cada uno de los monómeros que integran el trímero que constituye la molécula de la hemaglutinina se halla formado por dos subunidades debilmente unidas entre sí: la **HA₁** (donde se halla la pequeña oquedad que constituye el **sitio receptor del ácido *N*-acetilneuramínico**) y la **HA₂** (que contiene el **péptido de fusión** encargado de la unión de las superficies vírica y celular, y es rico en aminoácidos

básicos como la **arginina** y la **lisina**, favorecedores de la necesaria ruptura de la molécula de la hemaglutinina a cargo de las proteasas celulares).

Es fácil comprender que un ligero cambio conformacional en la estructura tridimensional de la **HA₂** provocado por la **mutación en dos aminoácidos (leucina n.º 226 sustituida por glutamina, y serina n.º 228 por glicocola = glicina)** (9, 10) puede determinar una pequeña alteración estructural que permite, no obstante, el reconocimiento por el virus H5N1 del oligosacárido *N*-acetilneuramínico- α 2, 3 galactosa, en lugar del oligosacárido que lleva la unión α 2, 6.

Pero el asunto es aún más complejo, ya que «sorprendentemente, los virus humanos H1, que incluyen los de 1918, retienen los aminoácidos aviares n.ºs 226 y 228, y por tanto tienen las características antigénicas de los virus A de influenza aviar, y sin embargo son capaces de propagarse con éxito en poblaciones humanas» (10).

Por otro lado, en la tráquea de codornices se hallan receptores del tipo α 2, 3 en células no ciliadas, pero también hay receptores del tipo α 2, 6 en células ciliadas; encontrándose ambos tipos de receptores en las células epiteliales de su intestino (11).

3. TRANSMISIÓN DE LA GRIPE AVIAR A LOS SERES HUMANOS Y EVOLUCIÓN DEL VIRUS H5N1

Está plenamente confirmado que el virus aviar puede llegar a ser transmisible a los humanos según dos mecanismos (12):

- a) Por **reagrupamiento** (reagrupación, reorganización = «**reassortment**») de segmentos víricos procedentes de dos o más especies distintas, saltando, por ejemplo, de aves a seres humanos (o de aves y cerdos a seres humanos) (13), adquiriendo la capacidad de propagarse entre los humanos, y manteniendo su patogenicidad.
- b) Por **adaptación**, mutando el virus aviar y desarrollando la capacidad de propagarse entre los humanos (12). (Lo antes indicado acerca de las mutaciones en la HA es aquí aplicable).

Diversas especies de aves silvestres (o salvajes), a causa de sus largos recorridos migratorios, son vehículos portadores de virus que, si éstos pertenecen al subtipo H5N1, se caracterizan por su elevada patogenicidad para los seres humanos. Destacan entre estas aves: el ánade real (*Anas platyrhynchos*), que es una de las especies más abundantes de pato silvestre de la que son descendientes la mayor parte de los patos domésticos; la cuchara común, el ánsar careto, la gaviota reidora, el avefría, etc.

La primera de dichas especies, sobre todo: *a*) por realizar larguísima recorridos migratorios anualmente; *b*) por anidar frecuentemente en la proximidad de donde se crían aves domésticas como las gallinas; y *c*) por resistir (hasta el año 2005, al menos) la ubicación en ella del virus H5N1 sin sufrir aparentemente serios trastornos, es considerada como un portador vírico especialmente peligroso. No obstante, también es un ave beneficiosa, por destruir larvas de mosquitos, etc.

En cuanto al pato doméstico, resultados de la investigación dirigida por R. G. Webster (14) sugieren que «ha llegado a ser el “caballo de Troya” de los virus de influenza en Asia H5N1», por cuanto en dicha ave estos virus incluso pueden disminuir su patogenicidad, expandiéndose a otras especies.

Se ha considerado que «es natural que la virulencia del virus decrezca gradualmente en aves acuáticas. [...] Pero es inusual y preocupante que el virus que es compatible para una especie de ave es sin embargo letal para otra cuando las dos se crían juntas» (15).

En julio de 2005, el citado Webster *et al.* (14) se plantearon la siguiente disyuntiva: o «la biología de la influenza en patos domésticos difiere de la de aves silvestres acuáticas o la biología de los patos domésticos ha cambiado dramáticamente».

Normile, en noviembre de 2005 (15), estimaba que el «virus de 2004 parece ser que ha llegado a ser más estable, sobreviviendo durante seis días a temperaturas de 37° C, en comparación con los dos días de cepas más antiguas».

Este mismo autor (16) ya había recogido, en mayo de 2005, el testimonio de Jennis, según el cual «el virus podría haber adquirido la capacidad de persistir más tiempo en el entorno, o quizá las aves

de corral estuvieran entonces difundiendo el virus sin mostrar signos de enfermedad».

En este mismo sentido se exponía (17), en mayo de 2005, la opinión de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), según la cual el virus H5N1 de Vietnam del Norte podría estar «evolucionando para ser más infeccioso» pero de menor patogenicidad; y además, que «los virus de Vietnam del Norte y los de Tailandia forman un grupo separado de los de Vietnam del Sur y Camboya».

4. AVES SILVESTRES MUERTAS POR EL VIRUS H5N1 Y PELIGROSIDAD ACTUAL EN HUMANOS

Suele señalarse a las fechas de finales de abril y al mes de mayo de 2005 como aquéllas en que se detectó un brote peculiar de influenza producido por el virus H5N1, que causó la muerte de millares de aves silvestres migratorias acuáticas (17-21) en cantidad superior a las 6.000 (según Normile) (19), pertenecientes principalmente a ánsares (*Ansar indicus*), pero también a gaviotas (*Larus brunnicephalus* y *Larus ichthyactus*), en el noroeste de China (20), precisamente en las proximidades del lago Qinghai.

Tal suceso hizo revisar la opinión, hasta entonces admitida, según la cual dichas aves sufrían, si acaso, leves síntomas de enfermedad, pero no graves trastornos ni la muerte por el virus H5N1.

Asimismo, desde entonces se ha cuestionado la idea de que el virus estaba evolucionando para convertirse en más infeccioso (22) pero quizá menos patógeno. El 20-II-2006, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que el virus H5N1 «está empezando a mutar y se está haciendo más resistente y contagioso entre las aves»; pero esto no significaría forzosamente mayor peligrosidad para los seres humanos.

Según datos procedentes de los organismos oficiales, principalmente la OMS, **desde el año 2003** se han producido contagios por el H5N1 desde aves a **seres humanos**, causantes de muertes en éstos; que **hasta el 13 de febrero de 2006** corresponden a los siguientes países:

PAÍS	SERES HUMANOS	
	Contagios	Muertes
Vietnam	93	42
Indonesia	23	18
Tailandia	22	14
China	12	8
Turquía	12	4
Camboya	4	4
Irak	1	1
TOTAL	167	91

Otros contagios, cuantificados a veces con menor rigor que los precedentes, asimismo se habrían producido muy probablemente en Mongolia, Rusia, Azerbaiyán y Serbia, como mínimo, ya en esas fechas. Desde el sureste asiático, los brotes epidémicos allí surgidos se han ido extendiendo progresivamente hacia Rusia, llegando después a Europa Central y a casi toda la Occidental.

Desde el año 2005, las revistas internacionales científicas y profesionales, con una frecuencia habitualmente semanal, y los periódicos y medios de comunicación (radio y televisión) a diario, han informado con fidelidad (en los países occidentales al menos) de los preocupantes avances de esta propagación del virus y de las medidas tomadas por los respectivos gobiernos, solicitándose frecuentemente la mejorable cooperación internacional y la información general a la población como tácticas adecuadas para afrontar este esperado reto.

Una preocupación adicional ha sido la causada por la noticia (el 9-II-2006) sobre la detección por primera vez del temido virus en la localidad de Jatjen, en el norte de Nigeria, donde habrían muerto unas 40.000 aves de corral. El peligro para países como España, a causa de las rutas migratorias primaverales seguidas por aves de procedencia africana, es evidente. Por ello, el control sanitario de las aves en los humedales de la península se ha intensificado últimamente. Y se ha procedido, desde mediados de febrero de 2006, a confinar los patos, cisnes, ocas y pavos reales de parques en ciudades españolas, como Madrid, Valencia, Sevilla, etc.

Ya en octubre de 2005 se detectó la presencia del H5N1 en Rumania, siendo considerado éste como el primer país europeo afectado. Pero, a partir de febrero de 2006, la progresión del mencionado subtipo vírico ha sido rápida en otros países del Viejo Continente.

Así, hacia el 12-II-2006, se confirma haberse hallado en Italia, Grecia, Bulgaria y Eslovenia, principalmente en cisnes silvestres muertos; y casos similares en Hungría, Austria, y Alemania (16-II-2006), así como en Croacia y Chipre. El 18-II-2006 se confirmó su presencia en Francia, en las marismas de Dorubes, a unos 40 km de Lyon, en un pato muerto por la acción de dicho virus. El 26-II-2006 se daba a conocer el primer caso en una granja francesa de pavos domésticos; y tres días antes ya se había señalado el contagio provocado por un cisne silvestre a pollos en Gratz (Austria), considerándose a éste como el primer caso declarado de hallazgo de H5N1 en aves domésticas en un país de la UE. Y a partir del 19-II-2006, el Ejército Federal de Alemania está cooperando en las medidas de recogida de aves muertas y en las de protección, adoptadas por los organismos sanitarios desde la detección de aquéllas en la norteña isla de Rügen. Después, también se han detectado casos en Suiza; y últimamente en Suecia, en dos patos buceadores, siendo éste el primer país escandinavo afectado por el H5N1. Finalmente, el 28-II-2006 se informaba de la muerte de un gato por este virus en Alemania (aunque ya había habido muertes similares en Bangkok, en 2004, por comer carne cruda de pollos infectados por dicho subtipo de virus, al igual que había ocurrido con un tigre y un leopardo en un parque zoológico próximo a dicha localidad).

Basten estos datos para deducir y confirmar que «ningún país está libre de riesgo», según se reconocía recientemente por la Organización de Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), al igual que se viene advirtiendo por distintas instituciones y prestigiosos científicos desde hace tiempo.

5. ALGUNOS POSIBLES REMEDIOS

En el brote epidémico del H5N1, aparecido en Hong Kong en 1997, resultó muy útil **entresacar cuidadosamente las aves enfermas («culling»**, de la bibliografía anglosajona) y **destruirlas** conve-

nientemente por incineración o gasificación con CO₂. También se ha hecho así en otros países en los años siguientes, concretamente en Holanda, en el año 2003, con aves infectadas por el virus H7N7.

Se calcula que durante 2003 más de 150 millones de aves domésticas han sido sacrificadas en el mundo para combatir los brotes de influenza aviar. Evidentemente, el coste que ello representa constituye un durísimo golpe para la economía, frecuentemente modesta, de los núcleos afectados, por dañar a sus propios recursos de alimentación incluso, especialmente en algunos países del sureste asiático, así como más recientemente en Nigeria. Salvo que la población haya sido previamente bien instruida, parece ser que la ignorancia sobre el peligro de la epidemia/pandemia y la pobreza de esos sectores poblacionales han permitido situaciones de ocultación de brotes iniciales, y hasta la utilización de aves contagiadas para la alimentación humana.

De todos modos, la selección y destrucción de las aves enfermas se considera actualmente como una medida necesaria, pero no siempre suficiente, a lo menos en zonas de Asia donde el H5N1 se ha convertido en endémico; sobre todo si es donde conviven habitualmente gallinas y patos domésticos, y además en frecuente contacto con seres humanos.

En lo que concierne a países europeos, se está estudiando, preparando (y realizando en algunos de ellos) el **confinamiento** de las aves de corral, desde enero de 2006. Los organismos de cada país son los encargados de tan delicada decisión. El establecimiento de zonas de protección (3 km en torno al sitio del brote endémico) y de vigilancia (en un radio de 10 km), así como las desinfecciones de granjas, etc., son otras medidas a aplicar para evitar la propagación del mal.

La **vacunación de las aves domésticas** se estimaba en el año 2004 (23), después de la experiencia adquirida en países como Italia, Estados Unidos y Holanda, que presenta indudables ventajas. Ahora bien, si es realizada con vacunas deficientes o mediante campañas mal desarrolladas, lejos de ser útil, puede contribuir a la propagación del virus, y se teme que esto haya podido ocurrir en algún país asiático.

La vacunación de aves domésticas en Francia y Holanda ha sido autorizada a mediados de febrero de 2006.

En el año 2004 se había descrito (24) que una **vacuna de baja patogenicidad (subtipo H5N2)** se había usado en Méjico para inmunizar pollos, pudiéndose distinguir además entre aves vacunadas (pero no infectadas) y aves infectadas.

Especialmente atractivas, en este sentido, son las **vacunas DIVA** (de «**Differentiation Infected from Vaccinated Animals**») (25, 26), que contienen la misma hemaglutinina que el virus que se quiere combatir, pero diferente neuraminidasa a la de éste.

A partir de noviembre de 2005, parece ser que en China se ha tomado la «decisión de vacunar su entera población de aves de corral (alrededor de 5 billones de pollos, gansos y patos) por considerarse éste el mejor modo de no dejar entrar el H5N1 en humanos y en aves» (27). Siendo muy probablemente ésta la mayor campaña de vacunación emprendida hasta la fecha, la vacuna que se emplearía (de fabricación propia) no cuenta con el beneplácito total de algunos expertos occidentales.

En relación con los **seres humanos**, ante los primeros casos de una eventual epidemia/pandemia, medidas preventivas aconsejables serían la reducción, hasta donde es factible, del grado de contacto entre la población, siendo esta situación de aislamiento lógicamente incrementada para los ya infectados. La preparación de unidades de aislamiento, para atender y estudiar potenciales infectados, existen en Bélgica y Alemania, al menos.

Asimismo, se recomienda ya tomar precauciones a las personas que viajen a zonas de riesgo, y se propone intensificar el control en los aeropuertos (especialmente dirigido a personas con síntomas de gripe aviar).

Además, sería necesario disminuir la susceptibilidad a contagiarse de los no infectados mediante el empleo adecuado de **vacunas** y **agentes antivirales**: inhibidores de la neuraminidasa = sialidasa, u otros en estudio experimental actualmente. (Las peculiaridades de algunos de estos fármacos y datos recientes sobre los mismos son el objeto de otra publicación) (7). Se refieren esencialmente al **oseltamivir** (comercialmente, «**tamiflu**»), y al **zanamivir** («**relenza**»), ade-

más de a **las vacunas por genética inversa, y a otros productos** aún en fase de estudio más o menos preliminar (7).

Cronológicamente, entre los primeros compuestos químicos que se ensayaron como potenciales agentes químicos antivirales contra la gripe, se hallan las aminas **amantadina** y **rimantadina**, empleadas también en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (sus fórmulas y otros datos acerca de las mismas se indican en la publicación de la referencia 6). Actúan bloqueando el conducto o canal de protones que es la proteína M₂.

Su empleo, por los efectos secundarios desfavorables que ocasionan en los usuarios y porque originan rápidamente cepas víricas resistentes a ellas, ha sido casi abandonado. No obstante, parece ser que en algún país asiático se siguieron utilizando, todavía en el año 2005, para combatir la influenza en las gallinas.

Más desaconsejable aún es el uso de la **rivabirina** (comercialmente registrada como «**virazol**»), que es un nucleósido (carboxamida del ribofuranosil-triazol) (6), cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la biosíntesis del ARN vírico.

* * *

El 7 de julio de 2006, varias cadenas de televisión de España han informado de haberse hallado muerto un ave acuática silvestre, denominada Somormujo, en un humeral situado a unos 3 km de Vitoria (Álava). Se trata de la primera ave que presenta en España el virus de gripe aviar subtipo H5N1, según confirmación de los datos de laboratorio del Centro de Algete (Madrid). Se han tomado las medidas sanitarias adecuadas, según dicho informe televisivo.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J. A. (2004): «Glicopatología y Glicoterapéutica: nuevos datos. (Sobre virus de las gripes aviarias y humana. Agentes antigripales)». *Reales y Nacionales Academias de Medicina y Farmacia (Monografía de la sesión del 31 de marzo)*.
- (2) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J. A. (2005): «Nuevos datos acerca del virus causante de la pandemia de gripe de 1918-19 y su relación con los de la gripe

- aviar. Datos recientes relativos a éstos». *Anal. Real Acad. Nac. Farm.* 71: 83-110.
- (3) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J. A. (1990): «Datos sobre las pandemias de gripe de 1889-90 y 1918-19 en Madrid y Salamanca, y estudios sobre la sialidasa de los virus de la gripe A y B y la esterasa del virus C». (*Discurso de recepción como Académico de Número, R. Acad. Nac. Farm.*), Madrid.
 - (4) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J. A. (1988): «Nuevos medicamentos antigripales». (*Sesión de la R. Acad. Nac. Farm.*, Madrid, 16 de febrero.)
 - (5) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J. A. (1978): «Inhibidores de la neuraminidasa y agentes antigripales». *Anal. Real Acad. Nac. Farm.* 44: 493-509.
 - (6) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J. A. (2004): «Datos actuales sobre el virus de la gripe de patos salvajes y de pollos, y virus de la gripe tipo C. Agentes antigripales». *Reales y Nacionales Academias de Medicina y Farmacia (Monografía de la sesión del 31 de marzo)*.
 - (7) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J. A. (2006): «Inhibidores de la neuraminidasa y nuevas estrategias terapéuticas frente al virus de la gripe», en *Influenza Aviar y Gripe Humana. (Monografía de la Real Academia Nacional de Farmacia, coordinador: B. Sanz)*, en preparación.
 - (8) SUZUKI, Y.; ITO, T.; HOLLAND, R. E.; CHAMBERS, T. M.; KISO, M.; ISHIDA, H. y KAWAOKA, Y. (2000): «Sialic Acid Species as a Determinant of Host Range of Influenza A Viruses». *J. Virol.* 74: 11825-11831.
 - (9) GAMBLIN, S. J.; HAIRE, L. F.; RUSSELL, R. J.; STEVENS, D. J.; XIAO, B.; HA, Y.; VASISHT, N.; STEINHAUER, D. A.; DANIELS, R. S.; ELLIOT, A.; WILEY, D. C. y SKEHEL, J. J. (2004): «The Structure and Receptor Binding Properties of 1918 Influenza Hemagglutinin». *Science* 303: 1838-1842.
 - (10) HOLMES, E. C. (2004): «1918 and All That». *Science* 303: 1787-1788.
 - (11) WAN, H. y PEREZ, D. R. (2005): «Quail carry sialic acid receptors compatible with binding of avian and human influenza viruses». *Virology* 46: 6822-6826.
 - (12) VASTAG, B. (2004): «Agencies Prepare Worts-Case Flu Vaccine». *J. Am. Med. As.* 291: 1429-1430.
 - (13) HIEN, T. T.; JONG, M. y FARRAR, J. (2004): «Avian influenza-A Challenge to Global Health Cares Structures». *N. Engl. J. Med.* 531: 2063-2065.
 - (14) HULSE POST, R. J.; STURM-RAMIREZ, K. M. [...] PEIRIS, J. S. M. y WEBSTER, R. G. (2005): «Role of domestic ducks in propagation and biological evolution of highly pathogenic H5N1 influenza viruses in Asia». *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102: 10682-10687.
 - (15) NORMILE, D. (2004): «Ducks May Magnify Threat of Avian Flu Virus». *Science* 306: 953.
 - (16) NORMILE, D. (2004): «Genetic Analyses Suggest Bird Flu Virus is Evolving». *Science* 308: 1234-1235.
 - (17) CYRANOVSKI, D. (2005): «Flu in wild birds sparks fears of mutating virus». *Nature* 435: 542-543.
 - (18) NORMILE, D. (2005): «Potentially More Lethal Variant Hits Migratory Birds in China». *Science* 309: 231.
 - (19) NORMILE, D. (2005): «WHO Faults China for Lax Outbreak Response». *Science* 309: 684.

- (20) CHEN, H.; SMITH, G. J.; ZHANG, S. Y.; QIN, K.; WANG, J.; LI, K. S.; WEBSTER, R. G.; PEIRIS, J. S. y GUAN, Y. (2005): «Avian flu: H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl». *Nature* 436: 191-192.
- (21) LIU, J.; XIAO, H.; LEI, F.; ZHU, Q.; QIN, K.; ZHANG, X. W.; ZHANG, X. L.; ZHAO, D.; WANG, G.; FENG, Y.; MA, J.; LIU, W.; WANG, J. y GAO, G. F. (2005): «Highly Pathogenic H5N1 Influenza Virus Infection in Migratory Birds». *Science* 309: 1206.
- (22) BUTLER, D. (2005): «Flu Bulletins». *Nature* 435: 391.
- (23) CYRANOVSKI, D. (2004): «Thailand faces dilemma over bird flu vaccine». *Nature* 431: 6.
- (24) NORMILE, D. (2004): «Vaccinating Birds May Help to Curtail Virus's Speed». *Science* 306: 398-399.
- (25) CAPUA, I.; CATTOLI, G. y MARANGON, S. (2004): «DIVA – a vaccination strategy enabling the detection of field exposure to avian influenza». *Dev. Biol. (Basel)* 119: 229-233.
- (26) LEE, C. W.; SENNE, D. A. y SUAREZ, D. L. (2004): «Generation of reassortant influenza vaccines by reverse genetics that allows utilization of a DIVA (Differentiation Infected from Vaccinated Animals) strategy for the control of avian influenza». *Vaccine* 22: 3175-3181.
- (27) NORMILE, D. (2005): «China Will Attempt Largest-Ever Animal Vaccination Campaign». *Science* 310: 1256-1257.

Sulfonamida: el grupo mágico

Recibido el 15 de junio de 2006

MIGUEL F. BRAÑA^{1*}, M. CACHO² y C. GUIADO³

¹*Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia e Instituto Canario de Investigación del Cáncer (ICIC)*

²*Universidad CEU-San Pablo*

³*MSD Pharma Services*

RESUMEN

En este trabajo se establece el papel protagonista que el grupo sulfonamida ha tenido en el diseño de nuevos fármacos a lo largo de la historia.

La sulfonamida es un grupo funcional que contiene el radical $-\text{SO}_2\text{NH}_2$. Así, la sulfonamida puede ser considerada como un derivado de un ácido sulfónico, donde el grupo hidroxilo se ha sustituido por una amina.

La aplicación de las sulfamidas en el tratamiento de enfermedades infecciosas ha sido el primer fruto de la combinación de la observación inteligente con la «serendipity»; sólo así se puede entender el descubrimiento de esta serie de fármacos, que surge a partir de la extracción de la anilina del alquitrán de la hulla, que realizó Runge, y que daría lugar posteriormente a la potente industria de los colorantes azoicos.

En la actualidad existen numerosos medicamentos donde está presente este *grupo mágico*, entre los que se encuentran antibióticos, antimaláricos, antimicrobianos, diuréticos, hipoglucemiantes, antiinflamatorios, antihipertensivos, etc., poniendo de manifiesto el amplio espectro terapéutico de las sulfonamidas, como grupo funcional de interés terapéutico.

Palabras clave: Colorantes.—Runge.—Salvarsan.—Sulfamidas.—Historia.

* Contacto: Miguel Fernández Braña, Instituto Canario de Investigación del Cáncer (ICIC). Telf.: 34-91-6282961; e-mail: mfbrana@icic.es

ABSTRACT**Sulfonamide: the magic group**

The significant role of sulfonamide in the development of new drugs is shown in this article, through an overview of its history.

Sulfonamide is an organic sulfur compound containing the radical $-\text{SO}_2\text{NH}_2$. Then, any sulfonamide can be considered as derived from a sulfonic acid by replacing a hydroxyl group with an amine group.

The treatment of infectious diseases with sulfamides has been the result of a combination of intelligent research and «serendipity»; this is the only way to explain the development of this drugs, starting from the aniline extraction by Runge and its evolution to give the azoic dyes manufacturing.

Nowadays, this *magic group* is present in many drugs as antibiotics, antimalaric drugs, antimicrobial agents, diuretics, hypoglycemics, anti-inflammatory drugs, antihypertensive drugs, etc. showing the broad therapeutic field of sulfonamides as therapeutic function.

Key Words: Dyes.—Runge.—Salvarsan.—Sulfamides.—History.

INTRODUCCIÓN

En el libro de farmacología de B. Velázquez (1) se indica que, a lo largo de la historia, también la moda ha influido en las enfermedades, estableciendo una serie de periodos que se indican a continuación:

PERIODO BÍBLICO: LEPRO.

EDAD MEDIA: PESTE.

RENACIMIENTO: SÍFILIS.

EDAD MODERNA: TUBERCULOSIS.

SIGLO XX: CÁNCER, CORAZÓN Y CIRCULATORIO.

Cabría preguntarse si en el siglo XXI serán los virus los protagonistas de la salud humana, como el VIH, Ébola, Marburg, etc., e, incluso, las enfermedades emergentes de otros tipos, aunque todavía no se haya conseguido erradicar totalmente las anteriores. Si nos fijamos en la relación, las cuatro primeras son enfermedades infecciosas, que han podido ser dominadas por la quimioterapia antibió-

tica. Pero, ¿ha influido la historia de la quimioterapia en las del quinto lugar? En este trabajo se pretende demostrar que gracias a una combinación de la observación inteligente y de la «serendipity» así ha sido, y que el grupo funcional de la química orgánica, al que conocemos por sulfonamida, ha ocupado una posición protagonista. Es el momento de que empecemos por conocerlo.

El grupo sulfonamida

La más sencilla definición de la función sulfonamida es que provienen de sustituir un hidrógeno del átomo de nitrógeno del amoníaco o de las aminas primarias y secundarias por un grupo sulfonilo $R-SO_2-$, para dar lugar a las correspondientes sulfonamidas sin sustituyentes o sustituidas, respectivamente. Si consideramos la función más sencilla, las primarias presentan una serie de características fisicoquímicas de gran interés desde el punto de vista de la química farmacéutica. Por ejemplo, la capacidad como aceptoras, por los átomos de oxígeno, o donadoras en la formación de enlaces de hidrógeno (Figura 1), lo que favorecerá, obviamente, la unión a las dianas terapéuticas.

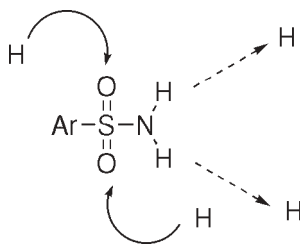


FIGURA 1

En segundo lugar, la función presenta un valor de la constante de lipofilia de Hansch $p = -1,82$, lo que marca una hidrofilia importante. Los parámetros de Hammet son $s_m = 0,46$ y $s_p = 0,57$; los de efectos de campo-inductivo $F = 0,41$ y de resonancia $R = 0,19$ de Swain y Lupton, es decir, es un grupo moderadamente atractor de electrones. Finalmente presenta una refractividad molar $MR = 12,28$,

que indica un volumen aceptable (2). Estos valores también influyen en la unión al receptor, así como en la farmacocinética, estando en los límites habituales de utilidad en el diseño.

Por otra parte, las amidas de los ácidos sulfónicos son más ácidas que las de los ácidos carboxílicos, debido, en primer lugar, a la mayor electronegatividad del azufre sobre el carbono, y en segundo a que el anión formado al perder un protón está más estabilizado, al poder dispersar la carga más fácilmente. Algunas de las fórmulas resonantes clásicas, tanto para la función como para el anión, se indican en la Figura 2.

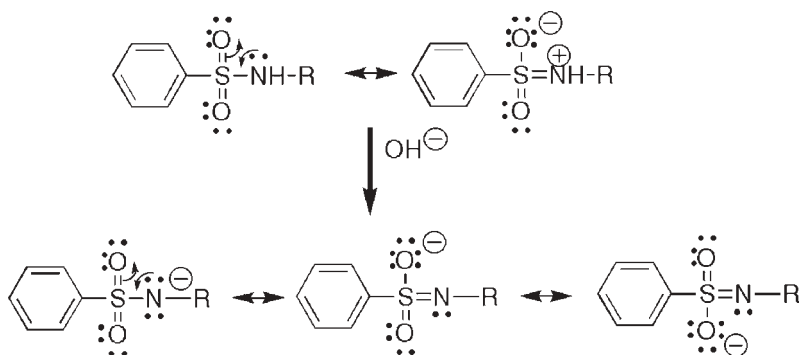


FIGURA 2

Finalmente, la síntesis del grupo funcional es relativamente sencilla y en la mayoría de los casos se parte del correspondiente cloruro de sulfonilo y la amina (Figura 3). En la Figura 4 se representa la estructura molecular de la fenilsulfonamida.

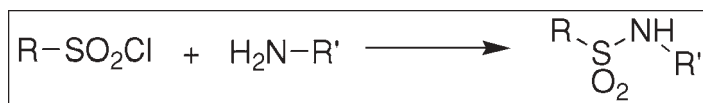


FIGURA 3

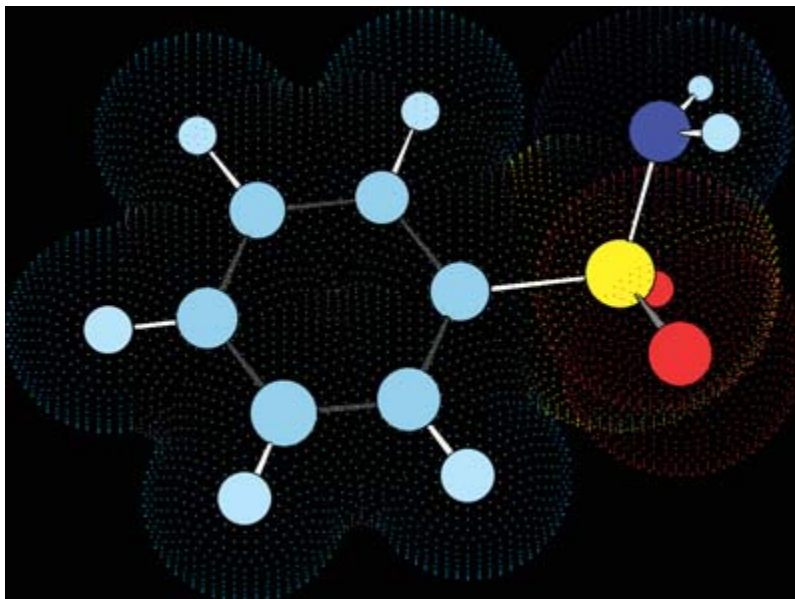


FIGURA 4. Modelo molecular de la fenilsulfonamida.

Momentos estelares de la historia de la función

Un médico romano, Pedacio Dioscórides (Cilicia, 40-90), estudió en la escuela Egea, en el Templo de Esculapio. Fue médico del ejército romano y publicó una obra titulada *Materia Médica*, cuyos cinco libros describen unas seiscientas plantas medicinales, en algunos casos de forma confusa, indicando cómo deben conservarse para que no pierdan la actividad. Además hizo un descubrimiento que fue la primera piedra de la historia que nos ocupa, ya que averiguó la preparación del mercurio puro por reducción del cinabrio, probablemente al calentarlo con el alquitrán de las rocas bituminosas o con resinas de madera (3). Este metal produjo una gran fascinación entre los alquimistas medievales y del Renacimiento (Basilio Valentín y posteriormente Paracelso, consideraban que la toda la materia del universo estaba constituida por mercurio, azufre y sal), llegando a preparar diversos derivados como los calomelanos, el óxido rojo, etc., y a utilizarlos en terapéutica.

A finales del año 1493 surge una nueva enfermedad que aparece entre las tropas francesas del Rey Carlos VIII, sitiadas en la ciudad de Nápoles por el ejército de Fernando el Católico. Podemos imaginar entre la soldadesca una escena como la descrita por Woody Allen en su película *La última noche de Boris Gruschenco*, en la que un soldado se acerca al médico militar para decirle: «*Doctor, me ha salido una pupita*». El fenómeno se repetiría con frecuencia y la enfermedad se fue extendiendo rápidamente, de tal manera que dos años más tarde de su aparición, ya constituía una plaga de grandes dimensiones. Los franceses la denominaron el Mal de Italia o Mal de Nápoles, y los italianos la Enfermedad Francesa. Los españoles el mal de las Galias.

Como ocurre con frecuencia, todos se equivocaron a la hora de establecer su origen. Muchos autores consideraron que la enfermedad se habría traído a Europa por un marinero que acompañó a Colón durante su primer viaje. El citado individuo contagió posteriormente a un amigo, un soldado perteneciente a las tropas del Gran Capitán, Gonzalo Fernández de Córdoba, el cual fue el portador hasta Nápoles, vía Barcelona. Es curioso señalar cómo una versión semejante, pero con viaje en sentido inverso, ha sido utilizada para explicar la infección en USA del HIV, donde el responsable fue un empleado de una compañía aérea.

La tesis del origen americano de la sífilis se impuso rápidamente, si bien con la enfermedad vino de América uno de los remedios utilizados: el Palo Santo o Palo de Guayaco, que se tomaba en una infusión, amarga y aromática, varias veces al día. Así, el mismo Girolamo Fracastoro, bautizó la enfermedad en un poema de 1521 titulado *Syphilis sive morbus gallicus*, donde un pastor con ese nombre «enferma de amor» y donde una Ninfa hace que brote la planta citada que cura ese gran mal. Tal vez sea ésta la descripción más poética del descubrimiento de una droga. Lo malo es que la droga no tenía ningún efecto.

El segundo tratamiento de la enfermedad se debe a que la sintomatología de la misma es fundamentalmente cutánea, debiéndose a Giovanni de Vigo el primer unguento mercurial. La utilización del mercurio llevó a que los enfermos fueran tratados en el interior de un tonel con la cabeza fuera, donde se introducía un brasero con ci-

nabrio, resina y grasa. El envenenamiento así producido tenía efectos letales en la mayoría de los casos, pero ¡el enfermo moría curado!

En la actualidad se sabe que ya existía la enfermedad, tanto en el Viejo, en una forma denominada *framboesia*, como en el Nuevo Mundo antes del año del descubrimiento. De hecho algunas momias egipcias presentan lesiones cutáneas que muy bien podrían ser compatibles con la presencia de chancros o gomas sifilíticos. Puede ser, sin embargo, que con la «fusión» de ambas espiroquetas, apareciera un mutante altamente virulento.

La enfermedad, que supone un azote para la humanidad, no respetó ni a reyes ni a pordioseros, hasta que a finales del siglo XIX un médico judío dio con la clave. Pero no adelantemos acontecimientos.

A mediados del siglo XVII, el químico alemán Johann Joachim Becher (1635-1682), fue el primero en destilar la hulla, obteniendo entre otras materias, un gas (gas de hulla o del alumbrado) y un alquitrán (4). Ambos productos, como veremos, serán los grandes protagonistas de esta historia.

En la primera mitad del siglo XIX comenzó a utilizarse el gas del alumbrado para iluminar las grandes capitales europeas. El primero fue W. Murdoch en Birmingham, en el año 1798, y enseguida se comenzó a emplear en Londres, donde se fundó la primera compañía en 1810 (5). La fácil disponibilidad de la hulla, que como ya se ha dicho es la materia prima a partir de la cual se obtiene el gas citado, conjuntamente con amoniaco, agua, alquitrán y el carbón de coque para la industria siderúrgica.

La tradicional competencia entre Alemania y el Reino Unido motivó que el primer país se aprestase, prontamente, a llevar a Berlín la luz de gas. La primera fábrica de este tipo se edificó en esta ciudad por una compañía inglesa. Posteriormente se construyó otra, ya genuinamente prusiana, en las instalaciones del Palacio de Oranienburgo (Figura 5) un pueblecito cercano a la capital alemana, formando parte de un complejo químico fabricante de diversas materias primas. La responsabilidad de la factoría fue encargada a un oscuro químico llamado Friedlieb Ferdinand Runge, descubridor, entre otras cosas, de la cafeína, atropina, alizarina, el ácido rosólico, las velas de estearina y la cromatografía de papel (6). Hay una

historia romántica de triste fin, extraída de la novela histórica *Anilín* (7), que merece la pena comentar por la importancia que tiene en cuanto al futuro de la química industrial orgánica. Runge, cuya novia, Charlotte Vogt, vivía en Berlín, decidió un día que su «futura» debería estar informada de su trabajo, por lo que la invitó a visitar su fábrica. Como era costumbre de la época, la novia acudió acompañada de su madre, y Runge decidió preparar la cena, para lo cual puso un gran pavo con manzanas en el horno. Durante el proceso culinario invitó a su novia a realizar la visita de la factoría, pasando en cierto momento por unas grandes piscinas donde se vertía el alquitrán de hulla residual. Ya entonces se vislumbraba cuál iba a ser, en el futuro, el problema de los vertidos.



FIGURA 5. *Castillo de Oranienburgo en la actualidad*

Con cara curiosa, ella le preguntó a Runge sobre aquella porque-
ría maloliente, a lo que Runge contestó que era un residuo inservi-
ble. Es en aquel momento cuando a Charlotte se le ocurrió una frase
halagadora, que cambiaría tanto su futuro como la historia: «*Yo que
tú, que sabes tanto, me dedicaría a investigar sobre ello*». Parece ser
que Runge se quedó pensando un instante, la cogió con ambas manos
de los hombros, la miró a los ojos y sonriendo levemente... la acom-

pañó a la habitación. Bajó corriendo a su laboratorio y cogió unas botellas, volvió a los depósitos de alquitrán, tomó muestras del mismo y regresó de nuevo al laboratorio, intentando hacer extracciones con diversos disolventes, ácidos y bases.

Cuando al fin se sentó, pudo ver, a través de la ventana, que se apagaba la luz del dormitorio de las señoras. ¡Eran las dos de la madrugada y el pavo era un trozo de carbón en el horno!

Ni que decir tiene que Runge se quedó soltero, ya que, tras el consiguiente enfado de la madre, su novia decidió casarse unos años más tarde con un banquero de Hamburgo, situación mucho más prosaica, pero, evidentemente, más práctica también. No obstante existe un misterio romántico sobre Charlotte, ya que al día siguiente de su boda apareció muerta sobre la cama. Se informó de que había sido un suicidio, aunque nunca se aclaró.

No obstante el revés sentimental sufrido por Runge, a él le cupo la gloria de descubrir en el alquitrán de hulla una sustancia que hasta ese momento sólo era una curiosidad académica: la anilina, a la que denominó Kianol, en honor al color azul-violáceo de los ojos de Charlotte¹.

La anilina había sido descrita por Julius Fritzsche, poco tiempo antes, como uno de los productos que aparecen en pequeña cantidad por pirolisis con álcali del Índigo o Indigotina, un colorante a la tina extraído de plantas del género *indigofera*, que como su nombre indica provienen de la India y que los egipcios ya usaban hace 5.000 años. Fritzsche llamó a esta sustancia «Anilin», ya que en árabe «anil» es azul (Figura 6).

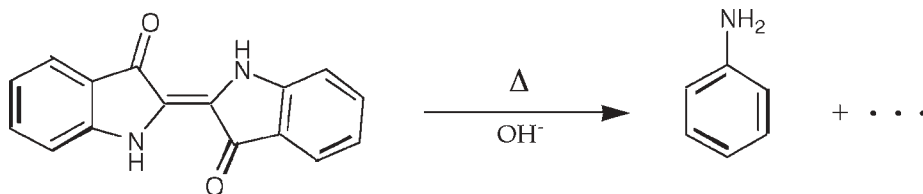


FIGURA 6

¹ En algunos procesos de oxidación de la anilina se forman productos azulados, concretamente con la lejía doméstica, por eso eligió el nombre.

Algunos años más tarde, Hoffmann descubrió que ambas sustancias, el kianol y la anilin, eran la misma, conservando el nombre de Anilina.

El disponer de una fuente barata de anilina, fue el origen de la gigantesca industria de los colorantes en Alemania, que hasta ese momento solamente se obtenían de fuentes naturales y que se indican en la Tabla 1 (4). En la literatura científica se indica habitualmente que por pura fortuna, otra vez se adelantó la pérvida Albión. En 1856, Perkin, trabajando con Hoffmann, descubrió que por oxidación de la anilina se formaba una resina de la que, por tratamiento con alcohol, se aislaba un producto púrpura. La gran suerte de Perkin fue que la anilina estaba impurificada por una mezcla de toluidinas, ya que sin este producto la formación del colorante no tiene lugar. Pocos años más tarde, Perkin lo comercializó con el nombre de Mauveina, siendo el primero de los denominados de anilina (Figura 7).

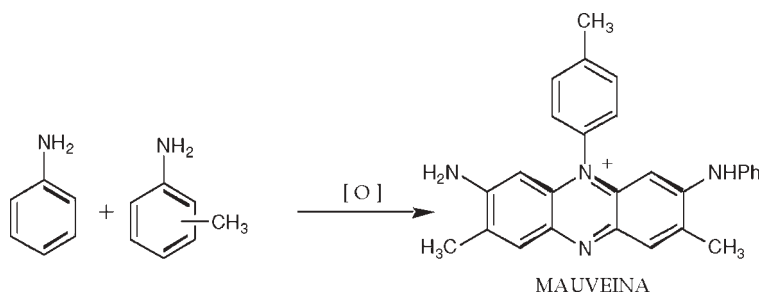


FIGURA 7

No obstante, este dato es erróneo, pues el primero en preparar un colorante sintético fue de nuevo Runge, al obtener el *negro de anilina* por oxidación de ésta. Finalmente, en la pugna desatada para la fabricación de colorantes, la batalla fue ganada por Alemania, que fundó la Badische Anilinen und Soda Fabrik en el año 1865. ¡La gran carrera por los colorantes había comenzado!

Demos en este momento otro salto en el tiempo y vayamos hasta los finales del siglo XIX. Un hombre absolutamente genial, médico, judío y alemán, se embarca en el descubrimiento de un fármaco antiluéptico que se comporte como la *bala mágica*, es decir, una sustancia capaz de matar al organismo invasor y de respetar la vida del

enfermo. Él empezó a utilizar el concepto de toxicidad selectiva que Albert acuñaría más tarde.

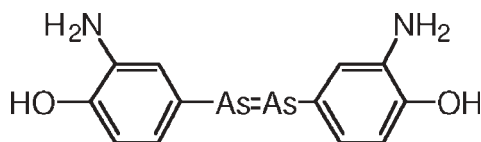
TABLA 1. *Colorantes naturales comercializados alrededor de 1850 (4)*

Nombre	Origen	Color
ANCUSINA	<i>ANCHUSA TINCTORIA</i>	ROJO OSCURO
ALOETINA	ALOES	MARRÓN
ACHIOTE	<i>BIXA ORELLANA</i>	ROJO NARANJA
ORCHILA	LÍQUENES	VIOLETA
BERBERINA	RAÍZ DE AGRAZEJO	MARRÓN
SÁNDALO ROJO	SÁNDALO ROJO	ROJO
BRASILINA	ÁRBOL DEL BRASIL	ROJO
CATECU	CATO	MARRÓN ROJIZO
CHICA	<i>BIGNONIA CHICA</i>	ROJO
COCHINILLA	INSECTOS	ROJO
FUSTINA	FUSTETE	AMARILLO
ÁCIDO GÁLICO	AGALLAS	NEGRO
ÍNDIGO	INDIGOFERA	AZUL
QUERMES	INSECTOS	ROJO
CAMPECHE	CAMPECHE	AZUL VIOLETA
ALIZARINA	<i>RUBIA TINCTOREA</i>	ROJO
MORINDA	MORONDA	AMARILLO
QUERCETINA	<i>QUERCUS NIGRA</i>	AMARILLO
RAMNACINA	RAMNACEAS	AMARILLO
TINTE DE ALAZOR	<i>CARTHAMUS TINCTORIUS</i>	AMARILLO
TINTE DE GLASTO	<i>ISATIS SATIVA</i>	ROJO

Con este objetivo, utilizó una ampliación de su idea que tan buen resultado le había dado como el padre de la inmunología: busquemos una sustancia que tenga afinidad por los microbios, el *haptóforo*, a la que le uniremos una *cadena lateral tóxica*, el *toxóforo*, que una vez fijado matará al agente causal de la infección.

En aquel momento ya era conocida la capacidad de tinción de los colorantes sobre las bacterias. De hecho ya se utilizaba el colorante de Gram, el Violeta de Genciana, capaz de teñir a un gran número de ellas y que daría lugar a los dos grandes grupos: Gram positivas y Gram negativas. Ehrlich emprende la búsqueda de colorantes y,

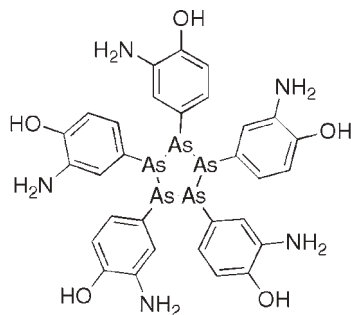
según se cuenta, aunque es probable que sea una leyenda exagerada, tenía un ayudante japonés. Éste llegó a ensayar hasta 605 compuestos, todos ellos inactivos. El fracaso, junto a la dificultad de entendimiento con Ehrlich, de quien se dice que tenía un carácter endiabado, le animaron a abandonar el laboratorio y volver a su país de origen. Su sustituto, otro japonés llamado Hata, ensayó en un modelo sobre conejos el compuesto 606 o arsfenamina, cuyo nombre comercial fue el de Salvarsan (Figura 8).



SALVARSAN

FIGURA 8

Como puede observarse, en esta fórmula original, el fármaco proviene de la sustitución «bioisostera» de los átomos de nitrógeno de un colorante azoico por átomos de arsénico. Lo cual obedece a la aproximación de los colorantes de Ehrlich. Sin embargo, el argumento sólo tiene el mismo fallo que con el Palosanto... y es que es erróneo, ya que en el año 2004, durante el Congreso de Nüremberg dedicado al 150º aniversario de su nacimiento, se demostró que la estructura es mucho más complicada y se corresponde con un pentaciclo de arsénico (Figura 9).



FORMULA ACTUAL DEL SALVARSAN

FIGURA 9

No obstante, el error estructural sirvió para desarrollar las sulfamidias, como veremos más adelante. El Salvarsan fue el primer quimioterápico auténticamente eficaz para el tratamiento de la sífilis, que supuso el final del azote de la enfermedad. Sin embargo, el advenimiento de la penicilina en los años cuarenta, con menos efectos colaterales, supuso a su vez el final del Salvarsan.

Al principio de la década de los treinta, Domagk decidió aplicar la teoría de Ehrlich de la *bala mágica*, por lo que continuó buscando colorantes capaces de matar a las bacterias. Uno de los que testó fue el Prontosil Rubrum, producto fuertemente rojo sintetizado anteriormente por dos químicos de la I. G. Farben, Clarer y Mietz.

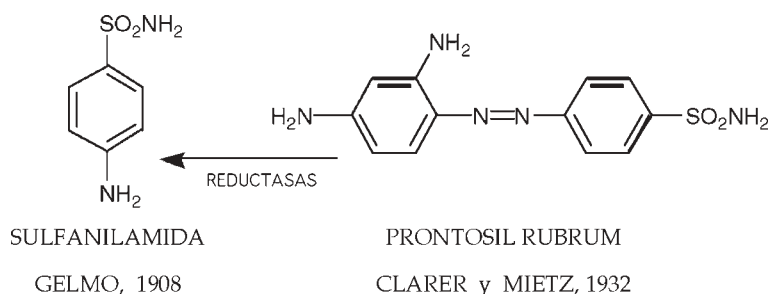


FIGURA 10

Domagk pensó que, puesto que el grupo sulfonamida favorece la unión del colorante con la lana, el Prontosil también podría unirse fuertemente a las bacterias. Lo probó frente a ratones infectados con *Staphylococcus aureus*, infección letal en este roedor, consiguiendo que todos ellos continuaran viviendo.

Este resultado auténticamente espectacular para la época, movió a Domagk a probarlo en seres humanos. Se ha dicho que la primera fue su hija, a la sazón enferma de septicemia, una infección generalizada del organismo con un pronóstico muy negativo, y que gracias al Prontosil Rubrum consiguió salvarla.

No obstante lo anterior, flotaba en el aire un misterio sin resolver. Cuando se probó la actividad *in vitro* del colorante, se encontró ¡que era totalmente inactivo! Científicos de Instituto Pasteur de París, con Fourneau al frente, pensaron en la posibilidad de que el Pron-

tosil sufriera alguna modificación, bioactivación, en el organismo. Suministraron una gran cantidad del mismo a las ratas y encontraron la sulfanilamida, junto a producto sin transformar en la orina. La sulfanilamida es el fármaco responsable de la acción antibacteriana, tanto *in vitro* como *in vivo*.

La sulfanilamida había sido preparada por primera vez en el año 1908 por el químico austriaco Gelmo, durante el desarrollo de un trabajo de investigación sobre colorantes azoicos (11). Sin embargo, sus propiedades terapéuticas no fueron detectadas. A partir de los trabajos de Fourneau se comercializó como Prontosil Album, ya que, entre otras ventajas, al ser el fármaco incoloro, no daba lugar a los sustos de los pacientes al ver la orina de un color rojo intenso, típico color que aparecía con el precursor. La explicación de estos hechos consiste en que el Prontosil Rubrum, como tal, no tiene acción frente a las bacterias, pero sí la posee un metabolito suyo, producido por las reductasas hepáticas (Figura 10). Estas enzimas provocan la hidrogenolisis del grupo azoico dando lugar a la sulfanilamida.

La sulfanilamida fue el origen de toda una gran variedad de derivados. A finales de los cuarenta, ya se contaban unas 6.000, la ma-

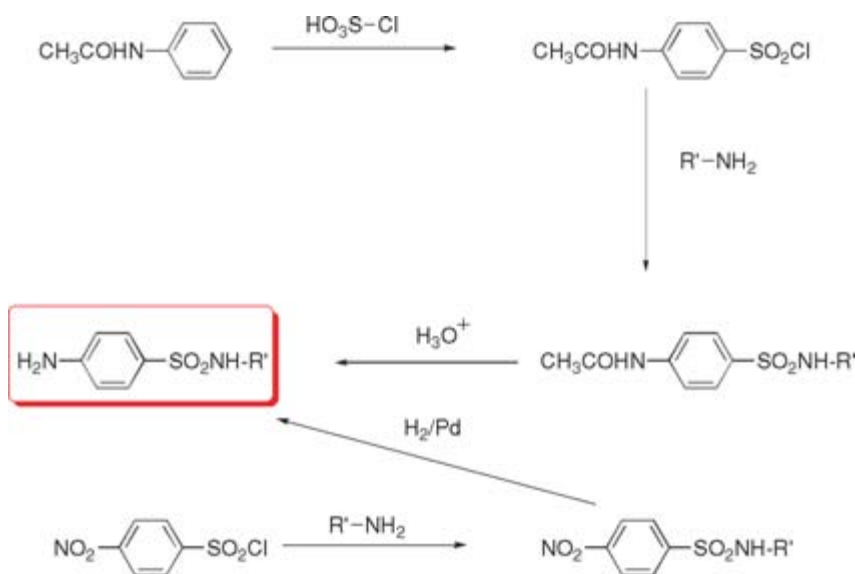


FIGURA 11

yoría por sustitución de un hidrógeno del sulfonamida por diversos sistemas heterocíclicos. A estos compuestos se les denominó con el término genérico de sulfamidas y su síntesis también es relativamente sencilla, como se indica en la Figura 11.

Las sulfamidas inhiben la biosíntesis del ácido dihidrofólico en las bacterias, que no son permeables para esta molécula, por lo que no pueden tomarla del exterior por desplazamiento del PABA. Como el hombre y los animales superiores pueden formar dihidrofólico a partir del ácido fólico de la dieta, las sulfamidas no interfieren su metabolismo, por lo que aparece una toxicidad selectiva para el microorganismo (Figura 12).

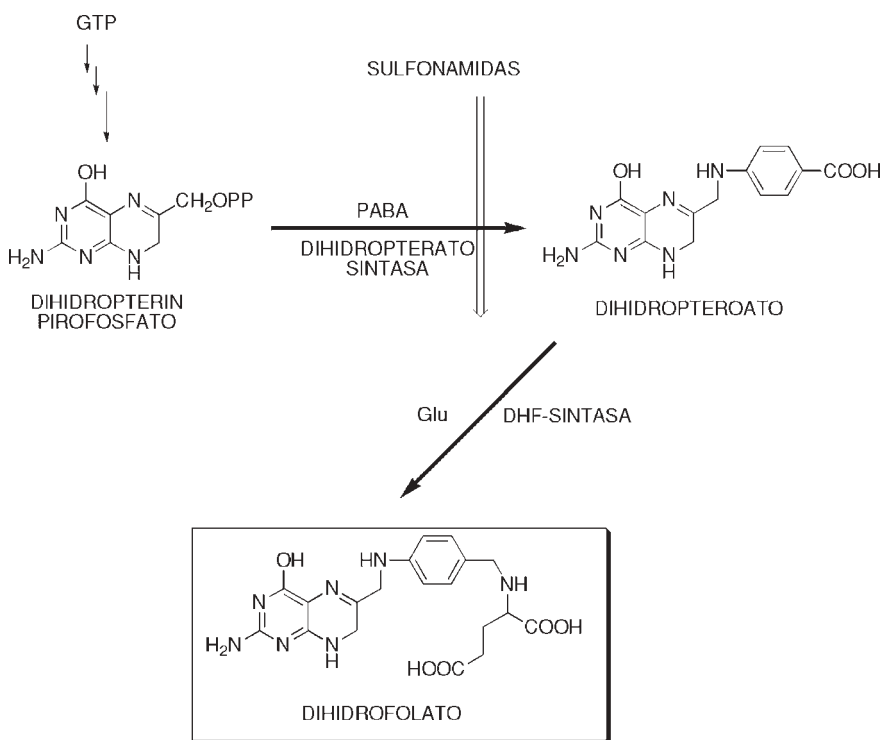
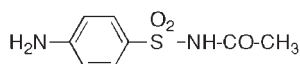
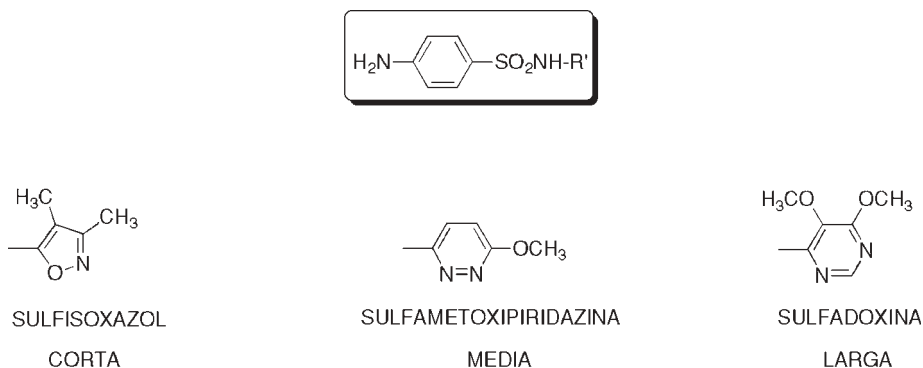


FIGURA 12

El grupo sustituyente del nitrógeno en las sulfamidas marca las diferencias entre unas y otras y, de forma especial, en su farmacoci-

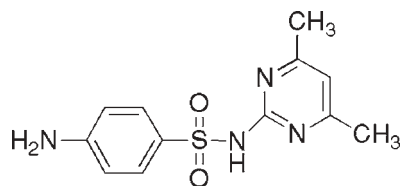
nética. En la Figura 13 se han representado cuatro ejemplos. Los tres primeros varían en la duración de su acción y el último, más soluble en medios acuosos, ha dado lugar a su empleo en oftalmología.



SULFACETAMIDA
OFTALMOLOGICA

FIGURA 13

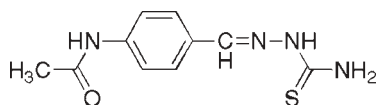
Por otra parte, algunas sulfamidas presentan una actividad antimalárica de gran importancia. Entre otras la sulfamidina (Figura 14) (9) y la sulfadoxina de la Figura 13. Esta última se utiliza en combinación con la pirimetamina.



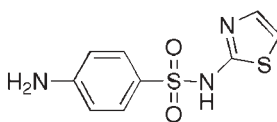
SULFAMIDINA

FIGURA 14

La sulfamidas también han mostrado una cierta actividad frente al bacilo de Koch, como la sulfanilamida y el sulfatiazol, pero esta acción pronto quedó empañada cuando se encontró, primero por Domagk (10) y luego por Gorkin, que un intermedio en la síntesis de las tiazólicas presentaba una actividad muy superior: la amitiozona o tiacetazona (Figura 15).



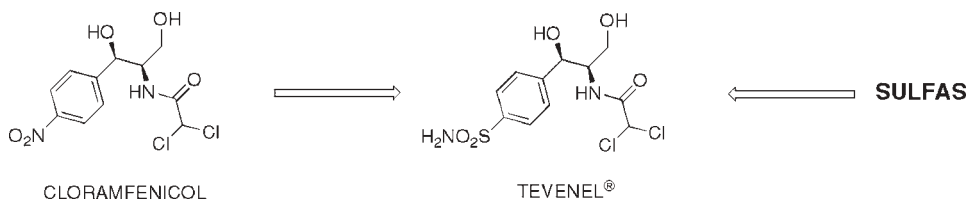
AMITIOZONA



SULFATIAZOL

FIGURA 15

Finalmente, dentro de los antimicrobianos, en 1954 Gregory sintetizó el Tevenel® (11), un magnífico ejemplo de fármaco híbrido del cloramfenicol y de las sulfas (Figura 16).



CLORAMFENICOL

TEVENEL®

FIGURA 16

Pero los efectos secundarios de las sulfamidas han servido, mediante el procedimiento de la manipulación molecular, para obtener

diuréticos, hipoglucemiantes, antiinflamatorios, antilepróticos, antihipertensivos, etc. De forma muy breve se indican a continuación algunos de los productos más reveladores.

El tratamiento con las sulfamidas antiinfecciosas manifestó en muchos enfermos una caída importante en los niveles de glucosa en sangre, por lo que a mediados de los cincuenta del siglo pasado se describieron las sulfonilureas, cuyos representantes más característicos son la carbutamida y la tolbutamida. Una de las últimas aportaciones es la glipentida. Las sulfonilureas, que no portan el amino en posición *para*, carecen de acción frente a las bacterias, por lo que presentan menos efectos secundarios.

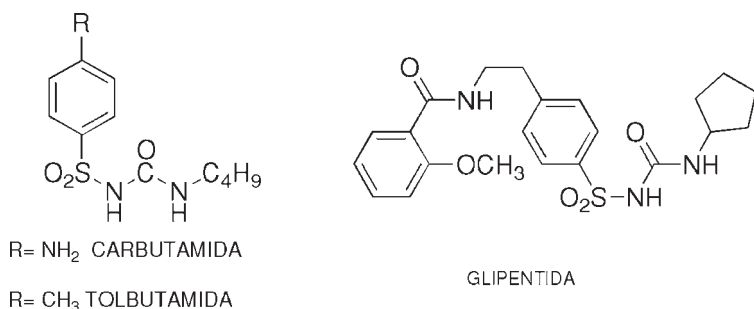
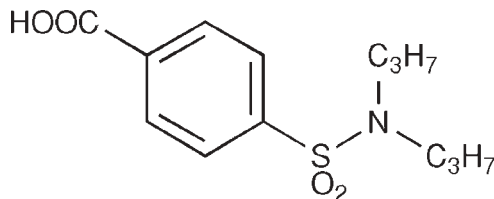


FIGURA 17

La glipentida estimula la secreción de insulina por las células β de los islotes de Langerhans, con un efecto adicional de potenciar los efectos tisulares de la insulina (12).

Una argumentación análoga se puede aplicar para el descubrimiento del probenecid (13) como agente uricosúrico (Figura 18).



PROBENECID

FIGURA 18

Entre los que han mostrado una actividad antitumoral, el sulofenur, una sulfonilurea, cuya acción se encontró por «serendipity» (14), cuyo mecanismo está en vías de aclaración y el inhibidor de CDKs E-7070 (15). También el inhibidor de la caspasa -3 (16) que se representan en la Figura 19.

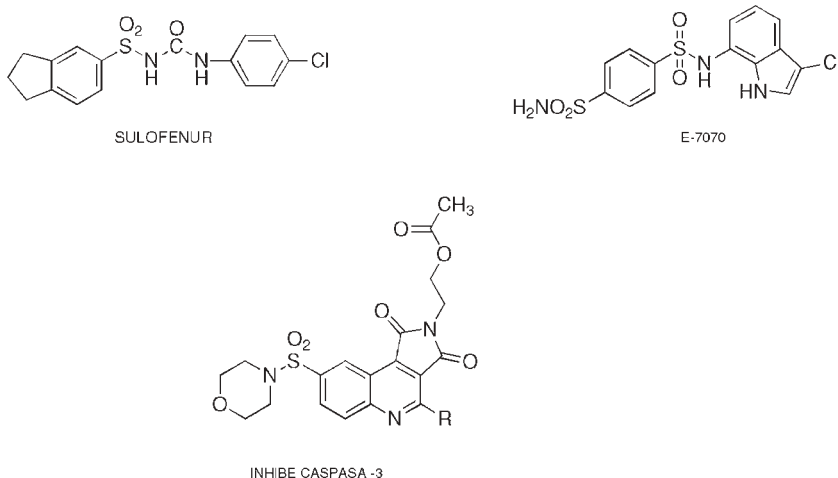


FIGURA 19

Recientemente (17) se ha descrito, por el grupo de De Clercq, el dodecaciclo CADA representado en la Figura 20, con actividad frente el virus VIH al disminuir la expresión del receptor CD4, la vía de entrada del virus.

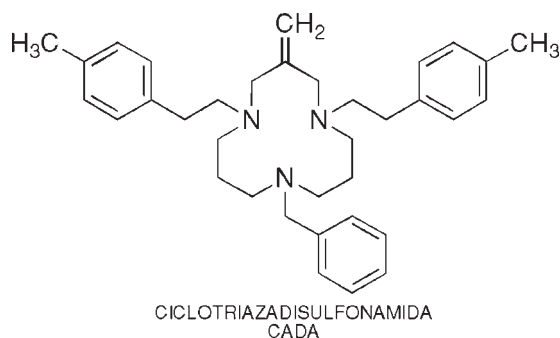


FIGURA 20

También se encuentra la «función mágica en algunos compuestos que actúan a nivel del Sistema Nervioso Central, como el anticonvulsivante zonisamida (18) y el antiparkinsoniano NBQX (19), este último en fase de desarrollo (Figura 21).

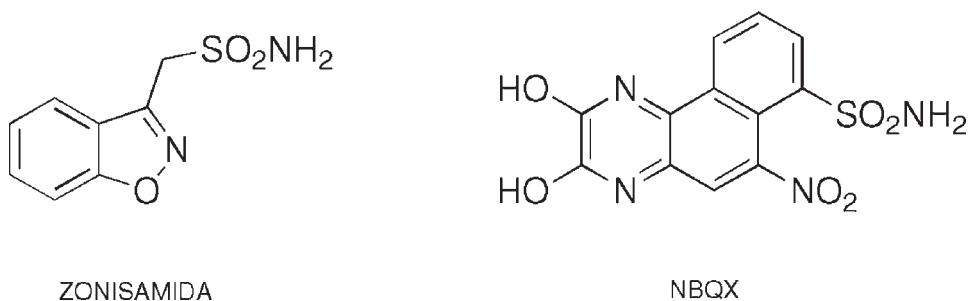


FIGURA 21

Mención especial merece el caso del sumatriptan (Figura 22), un antimigrañoso que actúa estimulando los receptores 5-HT 1D, dando lugar a una constricción de los vasos sanguíneos cerebrales (20).

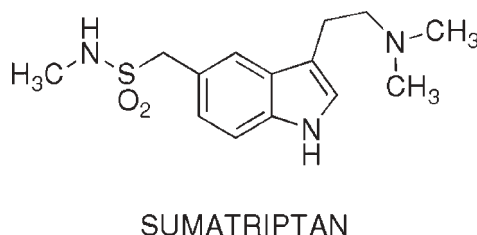
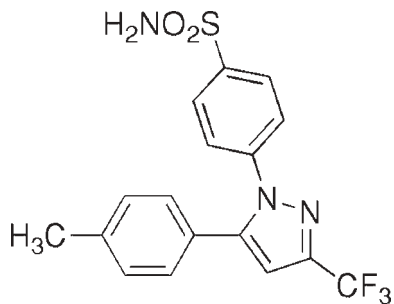


FIGURA 22

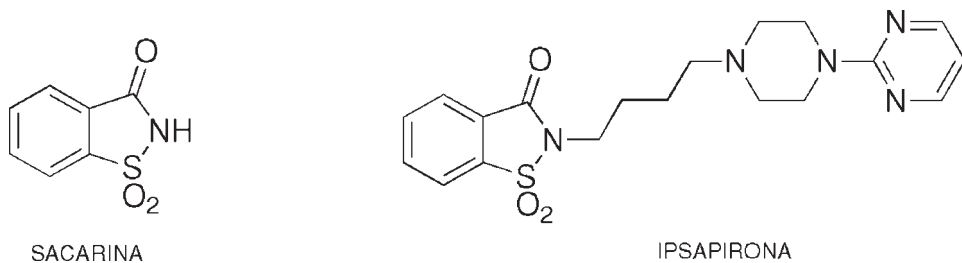
Uno de los modernos inhibidores selectivos de COX-2, de mayor empleo en clínica humana como antiinflamatorio (21), analgésico y antipirético, es el celecoxib (Figura 23), en la que puede contemplarse con facilidad el esqueleto de la sulfanilamida.



CELECOXIB

FIGURA 23

Cuando la función sulfonamida está formando parte de un ciclo, se puede destacar a compuestos tan sencillos como el edulcorante sintético sacarina y un derivado suyo, ansiolítico relacionado con la buspirona, la ipsapirona (22), que se representan en la Figura 24.

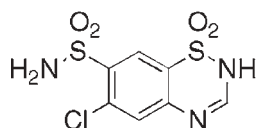


SACARINA

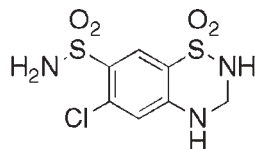
IPSAPIRONA

FIGURA 24

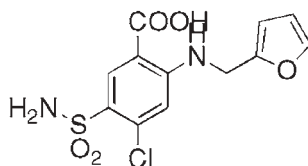
La acción diurética de las sulfas fue de las primeras observadas. Las dos primeras con esta actividad fueron la clorotiazida y su dihidroderivado. La furosemina, un diurético de alto techo que actúa a nivel del asa de Henle (23), está estructuralmente relacionada con las anteriores (Figura 25).



CLOROTIAZIDA



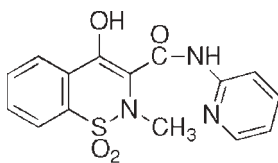
DIHIDROCLOROTIAZIDA



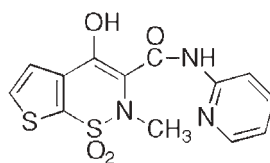
FUROSEMIDA

FIGURA 25

El piroxicam (24) y su homólogo tiofénico, el tenoxicam (25), de la Figura 26, son dos antiinflamatorios de larga duración y, relativamente, buena tolerancia gástrica.



PIROXICAM



TENOXICAM

FIGURA 26

También la ciencia española, siguiendo la huella del fundador de la Química Farmacéutica Española, a quien se ha dedicado este trabajo, ha contribuido. Por ejemplo, el grupo de C. Ochoa ha descrito (26) un analgésico con actividad próxima a la de la aspirina (un 83,6% en el writhing test) de estructura de «twin compound», que se indica en la Figura 27.

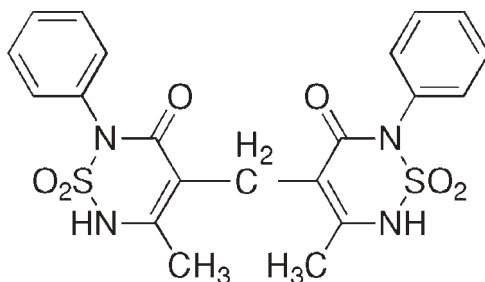
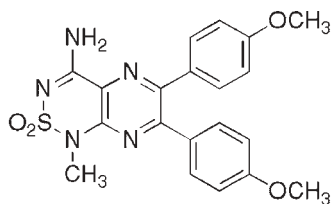
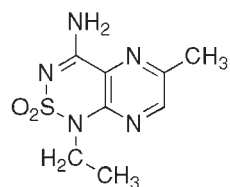


FIGURA 27

La Doctora Goya, del Instituto de Química Médica del CSIC, como la anterior, ha diseñado y sintetizado un antiagregante plaquetario *in vitro* en plaquetas de conejo, en el test del ácido araquidónico (27) y un broncodilatador con actividad análoga a la de teofilina sobre cobaya, empleando como reactivos la histamina, la metacolina, el ácido araquidónico y el PAF. Ambos compuestos se describen en la Figura 28.



ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO



BRONCODILADOR

FIGURA 28

En conclusión, parece demostrado el gran interés que desde el punto de vista de la investigación en el diseño de fármacos tiene la función sulfonamida. Entonces, cabe preguntarse: ¿Portará esta función algún agente futuro que cure el cáncer o el SIDA? El tiempo nos dirá si la historia no ha terminado todavía.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) VELÁZQUEZ, B. L. (1976): *Farmacología y su proyección a la clínica*. 13 Edición. Oteo. Madrid.
- (2) MARTIN, Y. C. (1978): *Quantitative Drug Design. A critical introduction*. M. Dekker, Inc., Nueva York.
- (3) BRAÑA, M. F. (1999): «Historia de la Química. Una visión entrañable», en *Historia de la Ciencia y de la Técnica*. Ed. J. Medina. C.P.R. Aranjuez.
- (4) BROCK, W. H. (1998): *Historia de la Química*. 1.^a Edición. Alianza Editorial, Madrid.
- (5) READ, J. (1953): *Humor y Humanismo en la Química*. Aguilar, S. A. de Ediciones, Madrid.
- (6) BERTHOLD, A. (1955): «F. F. Runge: A Forgotten Chemist of the Nineteen Century». *J. Chem. Euc.* 566-574.
- (7) SCHENZIGER, K. A. (1937): *Anilin*. Zeitgeschichte-Verlag, Berlín.
- (8) GELMO, P. (1908): «Über sulfamide der p-amidobenzolsulfonsäure». *J. Prak. Chem.* 77: 369-382.
- (9) PAPOSTEPHANOU, C. (1978): *Anal. Profiles Drug Subs.* 7: 401-422.
- (10) DOMAGK, G. (1946): «On a new class of compounds effective in vitro against tubercle bacilli». *Naturwiss* 33: 315-355.
- (11) GREGORY, P. (1954): *Sulfonamidophenylamido-1, 3-propanediol compositions and process*. USP 2680135.
- (12) MARTÍNEZ LÓPEZ, J. M. y RODRÍGUEZ GONZÁLEZ, F. (1988): «Ensayo clínico con glipentida. Comparación con otros hipoglucemiantes». *Geriátrica* 4: 95-98.
- (13) AL-BADR, A. A., EL-OBEID, H. A.: *Anal. Profiles Drug Subs.* 10: 639-663.
- (14) THAKAR, J. H. *et al.* (1993): «Further studies on mechanism of action of diarylsulfonilurea sulofenur». *Proc. Am. Cancer Res.* 34: 287.
- (15) OWA, T.; YOSHINO, H.; OKAUCHI, T.; YOSHIMATSU, K.; OZAWA, Y.; SUGI, N. H.; NAGASU, K.; KPYANAGI, N. y KITO, K. (1999): *J. Med. Chem.* 42: 3789-3799.
- (16) KRAVCHENKO, D. V.; KYSIL, V. M.; TKACHENKO, S. E.; MALIARCHOUK, S.; OKUN, I. M. y IVACHTCHENKO, A. V. (2005): «Synthesis and caspase-3 inhibitory activity of 8-sulfonyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]quinolines». *Il Fármaco*, 60: 804-809.
- (17) VERMEIRE, K. *et al.* (2002): «CADA inhibits human immunodeficiency virus and human herpesvirus 7 replication by down-modulation of the celular CD4 receptor». *Virology* 302: 342-353.
- (18) LEPPIK, I. E. (2004): «Zonisamide: Chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics». *Seizure* 1: S5-9.
- (19) MARIN C. *et al.* (2000): «Non-NMDA receptor-mediated mechanisms are involved in levodopa-induced motor response alterations in parkinsonian rats». *Synapse* 36: 267-274.
- (20) BRITAIN, R. T.; BUTINA, D.; COATES, L. H.; FENIUK, W.; HUMPHREY, P. P. A.; JACK, D.; OXFORD, A. W. y PETTEN, M. J. (1987): *Br. J. Pharmacol.* 90: 102P.
- (21) LIPSKY, P. E. y ISAKSON (1997): «Outcome of specific COX-2 inhibition in rheumatoid arthritis». *J. Rheumatol.* 24: Supl. 49, 9-14.

- (22) SCHREIBER, R.; MANZE, B.; HAUSSELS, A. y DE VRY, J. (1999): «Effect of the 5-HT_{1A} receptor agonist ipsapirone on operant self-administration of ethanol in rat». *Eur. Neuropsychopharmacol.* 10: 37-42.
- (23) DOURADO, K. C.; BESTETTI, R. B.; CORDEIRO, J. A. y THEODOROPOULOS, T. A. (2006): «Assessment of Quality of Life in patients with chronic heart failure secondary to Chagas' cardiomyopathy». *Int. J. Cardiol.* 108: 412-413.
- (24) LOMBARDINO, J. G. y WISEMAN, E. H. (1971): «Sudoxicam and related N-heterocyclic carboxamides of 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine 1,1-dioxide. Potent nonsteroidal antiinflammatory agents». *J. Med. Chem.* 15: 848-849.
- (25) HROMATKA, O. (1976): *Ger. Pat.* 2537060.
- (26) GIRÁLDEZ, A.; NIEVES, R.; OCHOA, C.; VARA DE REY, C.; CENARRUZABEITIA, E. y LASHERAS, B. (1989): «Analgesic and antipiretic activities of 1,2,6-thiadiazin-3-one 1,1-dioxides. SAR design of a new analgesic agent». *Eur. J. Med. Chem.* 24: 497-502.
- (27) CAMPILLO, N.; GARCÍA, C.; GOYA, P.; PÁEZ, J. A.; CARRASCO, E. y GRAU, M. (1999): «Novel arylpyrazino[2,3-c][1,2,6]thiadiazine 2,2 dioxides as inhibitors of platelet aggregation. 1. Synthesis and pharmacological evaluation». *J. Med. Chem.* 42: 1698-1704.
- (28) CAMPILLO, N.; GOYA, P. y PÁEZ, J. P. (1999): «Novel arylpyrazino[2,3-c][1,2,6]thiadiazine 2,2 dioxides as platelet aggregation inhibitors. 2. Optimization by quantitative structure-activity relationships». *J. Med. Chem.* 42: 3279-3288.

Aproximación al lenguaje de la Farmacia

Recibido el 23 de marzo de 2006

ENRIQUE ALCARAZ VARÓ

Catedrático de la Universidad de Alicante

RESUMEN

Este artículo se marca dos objetivos: por una parte, examinar algunos de los rasgos definitorios del lenguaje de las ciencias de la farmacia y, por otra, presentar un modelo dirigido a la construcción de un diccionario del léxico de las citadas ciencias. Los principales rasgos del léxico de la farmacia que se analizan son: lo popular y lo aristocrático, los dobles, los anglicismos, las metáforas, la tentación paronímica, etc. También se hace un comentario sobre los efectos que está causando en el inglés de la farmacia la llamada *Plain English Campaign* en los países de habla inglesa, que busca la claridad comunicativa. Antes de construir el modelo de la microestructura y la macroestructura del diccionario, el artículo ofrece un análisis lexicológico de las polisemias, las monosemias y las paronimias de este lenguaje. En la introducción del artículo se justifica en la interdisciplinariedad el interés de los lingüistas por los lenguajes técnicos.

Palabras clave: Lenguaje.—Farmacia.—Lenguajes profesionales.—Lexicografía y Lexicología técnica.—*Plain English Campaign*.

ABSTRACT

An approach to the language of Pharmacy

The purpose of this article is twofold: on the one hand, to examine the main features defining the vocabulary of Pharmacy and, on the other, to present a model for the construction of a dictionary of the Sciences of Pharmacy. For the examination of the characteristics of the vocabulary of Pharmacy the following features have been taken into consideration: the popular and the aristocratic elements of this vocabulary, doublets, anglicisms, metaphors, paronyms, etc. The

interest of linguists in this kind of technical language, interdisciplinarity, is justified in the introduction of the article. In addition, the recent effects of «The Plain English Campaign» in the language of Pharmacy is also analyzed. Before constructing the microstructure and the macrostructure of the dictionary, the article offers a lexicological analysis of the polysemies, monosemies, paronyms, etc. of this language.

Key words: Language.—Pharmacy.—Professional Languages.—Technical Lexicology and Lexicography.—Plain English Campaign.

1. INTRODUCCIÓN: LA INTERDISCIPLINARIEDAD Y LOS LENGUAJES PROFESIONALES Y ACADÉMICOS

Las tres variantes lingüísticas que tradicionalmente han constituido el núcleo de los trabajos de los filólogos han sido la literaria, la coloquial y la conversacional, además de las versiones regionales, las vulgares y otras. Sin embargo, en los últimos años, y gracias a la interdisciplinaria universitaria, los especialistas del lenguaje se están adentrando en el análisis de las lenguas de especialidad. Estas variantes del tronco común del lenguaje reciben también el nombre de lenguas profesionales y académicas (1).

Son *profesionales* porque son las que utilizan los juristas, los farmacéuticos, los médicos, los economistas, los científicos, etc., en su comunicación diaria, en sus congresos, en sus libros de texto y en sus revistas especializadas, y son también *académicas* porque antes de haber sido utilizadas en cada medio profesional, fueron enseñadas y aprendidas en la universidad. En esta institución se perciben dos movimientos epistemológicos complementarios, con la implicación lingüística que entraña toda iniciativa de esta naturaleza: el flujo de información hacia las profesiones y el reflujo proveniente de ellas. De esta forma, la universidad da conocimientos e información lingüística, pero también recibe, renovándose y perfeccionándose por el continuo contacto con la realidad que le ofrece este movimiento circular.

Como consecuencia de todo lo dicho, ha surgido una lingüística aplicada a la ciencia y la tecnología, con publicaciones y revistas especializadas en el estudio de los lenguajes profesionales. Ni que decir tiene que la investigación en estos lenguajes especiales es interdisci-

plinar porque requiere el concurso de lingüistas y de especialistas en cada materia.

2. EL LENGUAJE DE LA FARMACIA

Tras estos breves comentarios sobre la interdisciplinariedad y los lenguajes profesionales y académicos, paso a comentar algunos de los rasgos más sobresalientes del lenguaje de la farmacia, el cual forma parte del de las ciencias de la salud y comparte con él sus rasgos más importantes:

2.1. Lo popular y lo aristocrático

Hace muchos años oí en una conferencia que impartió don Dámaso Alonso la dicotomía «lo popular y lo aristocrático». La visión binaria de la realidad es pedagógicamente muy clara. Don Dámaso, como parece lógico, la aplicó al estudio de la literatura española. A mí me gustó esta dicotomía, que se puede acomodar sin grandes esfuerzos al análisis del lenguaje de la farmacia. Por aristocrático, aplicado a este lenguaje, entiendo el distintivo que poseen las palabras de origen grecolatino, las cuales otorgan un halo de elegancia y de seriedad a cualquier disciplina científica. Pensemos, por ejemplo, en la sindonología, ¿qué es la sindonología? Pues es la disciplina especializada en el estudio del sudario de Cristo, ya que *sin don* en griego significa «tela para envolver».

Es cierto que tanto el español como el inglés de la farmacia y de las ciencias de la salud en general poseen en su vocabulario un núcleo muy fuerte de palabras grecolatinas, muchas de las cuales, como «neuralgia», «analgesia», «tuberculosis», «malaria», «diuresis», etc., se escriben de la misma manera. Sin embargo, estimo que en nuestra lengua el peso de lo aristocrático es mucho mayor. Por ejemplo, el ciudadano medio de habla española sin mayor problema utiliza palabras como «contusión» o «hemorroides»; el inglés, en cambio, aunque tenga en su diccionario *contusion* y *haemorrhoids*, probablemente no las usará; en su lugar empleará, respectivamente, dos palabras de raíz anglosajona: *bruise* y *piles*. Y lo mismo se puede decir de

antitussient (antitusígeno), idea que casi siempre expresará con *cough suppressant*, o de *clot-dissolving agent*, que en español es «trombolítico». Pensemos igualmente en el aroma griego y aristocrático del término español «algodón hidrófilo», imagen casi metafórica, cuando lo contrastamos con el *absorbent cotton* en los Estados Unidos, o el *cotton wool* en el Reino Unido, y recordemos también las evocaciones latinas de la palabra española «apósito», expresada en inglés con un simple *dressing*.

2.2. Los dobles

Ahora bien, no debemos olvidar que el inglés, más que una lengua, son dos que conviven en paz y armonía; de esta forma, la base anglosajona de esta lengua le hace sitio al gran componente de raíz latina. Este fenómeno ha dado lugar al nacimiento de muchos dobles semánticos, es decir, parejas de unidades léxicas cuasi sinónimas, una de origen anglosajón y otra de procedencia latina. Por ejemplo, en el lenguaje ordinario podemos expresar la idea de bajar los precios de los medicamentos con dos verbos: *bring down the prices of medicines* o *reduce the prices of medicines*. *Bring down* y *reduce* es uno de los abundantísimos dobles de este tipo. Otro de los dobles que nos vienen a la mente es el formado por *heal* y *cure*. La lista es muy larga y, entre otros, destacamos *over-the-counter drug* y *non-prescription drug*, *water tablets* y *diuretics*, *blood thinners* y *anticoagulants*, *septicaemia* y *blood poisoning*, *polydipsia* y *severe thirst*, *injection* y *shot*, *bleeding* y *haemorrhage*, *parturition* y *delivery*.

2.3. Los anglicismos

Otra característica del lenguaje de la farmacia es su elevado número de anglicismos, que han entrado en el español en forma de préstamo o de calco. Recibe el nombre de préstamo el procedimiento mediante el cual determinados extranjerismos, adaptándose a las normas lingüísticas de la lengua prestataria, se integran en su léxico; también se llama préstamo a la voz que se ha integrado. Un claro ejemplo de préstamo es la palabra española «fútbol», procedente del inglés *football*. En cambio, «balompié» es un calco; en el calco, la

lengua extranjera deja su huella o impronta en la estructura sintáctica o semántica del neologismo (2).

El vocabulario de la farmacia, como el de la mayoría de las ciencias, está lleno de anglicismos tales como *spray*, *marketing*, *screening*, *randomizar*, etc. El DRAE dice que «anfetamina» es un anglicismo procedente de *amphetamine*, palabra que se ha creado por acronimia, como muchas de las que constituyen el vocabulario científico internacional; en este caso el acrónimo se ha formado con la *a* de *alpha*, la *m* de *methyl*, la *ph* de *phene*, la *t* de *thyl* y la *a* de *amine*. Un anglicismo de origen anglosajón, muy bien adaptado al español, es «blister», que ha dado el verbo «emblistar» y el participio «emblistado», términos que usan con frecuencia los profesionales de la farmacia. Otro muy popular es «estrés», que igualmente se ha adaptado a nuestro sistema con el verbo «estresar» y el adjetivo «estresante». Como se ve, la mayoría de los anglicismos del lenguaje de la farmacia son de origen anglosajón. Sin embargo, también los hay de raíz latina; uno muy conocido es «monitor», que se ha acomodado tan bien a nuestra lengua que ha creado el verbo «monitorizar».

Es verdad que se suele abusar de los anglicismos, pero también es cierto que resultan atractivos por tres motivos: primero, la brevedad de las palabras de origen anglosajón; segundo, la precisión, ya que una vez acuñados, su significado queda fijado de forma permanente; y tercero, la nivelación lingüística, que hace que se conviertan en términos aceptados en casi todas las lenguas de cultura. Con esta nivelación se llega a la ansiada, aunque en otros sentidos inalcanzable biunivocidad traductológica, esto es, la correspondencia inequívoca entre el término de la lengua de llegada y el de la de partida. En el léxico común la decisión no es fácil, dado que el uso del anglicismo, y de cualquier barbarismo, siempre ha sido un asunto polémico. Sobre esta cuestión decía el académico doctor Lorenzo (2): «a veces no se sabe si están más claros anglicismos crudos como *overlapping* o su traducción al español por *traslapo*». Habría sido más sencillo decir «solapamiento», pero el DRAE, al parecer, reserva esta palabra para denominar en veterinaria «la cavidad de algunas llagas que presentan un orificio pequeño»; y el adjetivo «solapado» equivale en inglés a *surreptitious*, *secret*, *underhand* o *sly*. En cambio, en los lenguajes especializados como el de la farmacia, los anglicismos y su biunivocidad gozan de una aceptable buena salud. Como

afirma Christian Balliu (3), términos como *randomization* y *screening* se mueven con toda comodidad en el léxico de las ciencias de la salud. Son pocos los que utilizarían hoy «distribución aleatoria» por el primero, o «despistaje» por el segundo.

2.4. Los falsos amigos. La tentación paronímica

En principio no parece probable que haya falsos amigos entre el español y el inglés de la farmacia. Pero los hay en general en todas las ciencias de la salud. Al abrir el diccionario ya nos encontramos con la palabra *abate* muy relacionada con el dolor, la fiebre y otros. Pues bien, no significa «abatir» sino «aliviar», «mitigar», «calmar», etc.; después vemos *afflict*, que no significa «afligir» sino «aquejar», y así sucesivamente. Otras tres muy conocidas, que pueden poner a alguien en una situación apurada, son *constipation*, *piles* y *gripe*. *Piles* no es «pilas» o «batería» sino «hemorroides», *gripe* no es «gripe» sino «cólico o retorcijón» y *constipated* no es «constipado», en el sentido de «resfriado», sino «estreñido», aunque también en español «constipación» se usa en el sentido de «irritación de las mucosas del intestino, que produce estreñimiento». *Preservative* es un falso amigo del lenguaje de la farmacia, puesto que quiere decir «conservante». Otro más técnico es el que ha detectado el farmacéutico alicantino don Joaquín Ronda con el término inglés *unitdose*, traducido al español por «unidosis»; como afirma este profesional de la farmacia tan sensible a las cuestiones lingüísticas, la única traducción posible de *unitdose* es «dosis unitaria» porque «unidosis» no tiene sentido. Tras el 11 de septiembre de 2001 se dio a conocer otro falso amigo, el formado por la pareja de ántrax y *carbuncle*, cuyos significados, al parecer, están cruzados entre el español y el inglés, como había explicado antes con claridad Navarro (4).

Mucho cuidado tendrá el traductor en no dejarse arrastrar o seducir, por lo que yo llamo la tentación paronímica, es decir, por la atracción que se siente por las palabras homófonas u homógrafas y por las construcciones sintácticas paralelas de la lengua de partida, sin someterlas previamente a un escrutinio crítico. Esta inclinación a emplear parónimos se percibe en la traducción de muchos determinantes y adjetivos (*certain*, *various*, *particular*, *adequate*, etc.),

como en *certain trading opportunities* (determinadas oportunidades comerciales), *various provisions* (diversas disposiciones), *various cargoes* (mercancías diversas), *the particular subparagraph* (el apartado concreto), etc. Una palabra peligrosa es *adequate*, que en la mayoría de los casos no significa «adecuado» sino «suficiente», ya que según el DRAE: «adecuado es lo que es apropiado o acomodado a las condiciones, circunstancias u objeto de alguna cosa», para lo cual hay que usar en inglés *appropriate* o *suitable*.

2.5. Las metáforas

Son muchísimas las metáforas del lenguaje de las ciencias de la salud. «Árbol bronquial», «fractura en tallo verde», «erupción en mariposa», «células piramidales», etc., son claros exponentes de las abundantísimas metáforas (5) del lenguaje de las ciencias médicas. Con el tiempo, como parece lógico, pierden progresivamente el carácter novedoso que le dio el que las acuñó para convertirse luego en metáforas fosilizadas o en unidades léxicas ordinarias. Hoy el paradigma lingüístico de principios del milenio es la lingüística cognitiva, y no podía ser de otra forma porque vivimos en la sociedad del conocimiento. Pues bien, el núcleo de la lingüística cognitiva es la metáfora. Estamos metaforizando constantemente, aunque no nos demos cuenta. ¡Qué pocos pensarán en la «boca» cuando hablan de la *desembocadura* de un río, o en una «botella» cuando sean víctimas de una *embotellamiento* de tráfico! Una metáfora muy expresiva es la expresada con *orphan drug*, que alude al fármaco que no se comercializa porque no se vendería mucho, debido a que sólo serviría para curar enfermedades muy poco comunes.

2.6. La claridad en el lenguaje de la farmacia. *The Plain Language Campaign*

Una de las exigencias de las sociedades modernas avanzadas es que los funcionarios de la Administración atiendan a los administrados, a los ciudadanos, no sólo con cortesía sino también con claridad comunicativa. Azorín (6) propugnó desde siempre la claridad comunicativa: «Todo ha de ser sacrificado a la claridad. [...] Estilo

oscuro, pensamiento oscuro». La claridad tiene para Azorín una gran compañera, que es la naturalidad: «¿Cuál habrá de ser la primera condición del escritor?: Naturalidad. ¿Cuál la segunda?: Naturalidad. ¿Cuál la tercera?: Naturalidad». En los países de habla inglesa existe desde hace años un movimiento ciudadano llamado *The Plain English Campaign*, esto es, «Dívalo con un lenguaje llano y claro». Con esta campaña se está presionando a los respectivos gobiernos para que se expresen con claridad y sencillez en los decretos, en las leyes y en la comunicación a los ciudadanos. Este movimiento interesado por la claridad expresiva comenzó en el ámbito de la administración de la justicia y ha influido muchísimo en las reformas procesales de los últimos cinco años.

Por su parte, la Administración norteamericana, organizada en forma de agencias administrativas, vigila y regula todos los aspectos de la vida diaria: los transportes, el medioambiente, la Bolsa, etc. La presidencia de los Estados Unidos concede premios y distinciones a los funcionarios que contribuyan a la simplificación del lenguaje de las agencias federales dentro de la campaña llamada *Plain Language Action*. Una de las agencias que más se ha distinguido en este objetivo es la *FDA* o *Food and Drug Administration*, la cual ha sido muy sensible en las cuestiones relacionadas con el lenguaje dirigido a los ciudadanos, por ejemplo, en la claridad de los prospectos de los medicamentos o *patient information leaflets*. El lenguaje que aparece hoy en estos prospectos es interactivo en vez de descriptivo, como era en el pasado reciente. Por ejemplo, en la mayoría de ellos podrá encontrar preguntas que sigan un estilo interactivo similar a éste: «Si contesta de forma positiva algunas de estas preguntas, usted no debe tomar este fármaco»:

Have you had any allergic reaction to aspirin?
Are you allergic to other pain-killers?
Are you taking regular medication for high-blood pressure?
Are you pregnant?
Are you breast-feeding?, etc.

En los Estados Unidos, la falta de claridad en el lenguaje de los prospectos con que se dispensan alimentos, productos alimenticios o cosméticos es la causa de muchos, muchos pleitos. Los ciudadanos tienen derecho a la claridad. A estos efectos, debemos tener presente

que en los países de habla inglesa ha surgido recientemente una rama de la lingüística, llamada lingüística forense, entre cuyas metas destaca el estudio del lenguaje de los pleitos surgidos, entre otras razones, por publicidad engañosa o por lenguaje oscuro en productos farmacéuticos o cosméticos.

3. LA LEXICOLOGÍA Y LAS UNIDADES LÉXICAS DE LENGUAJE DE LA FARMACIA

Para ordenar el léxico de una especialidad empleamos un modelo, que consta de tres categorías:

- a) la terminología,
- b) el vocabulario semitécnico, y
- c) el vocabulario general de uso muy frecuente en una especialidad.

3.1. La terminología o vocabulario técnico propiamente (las monosemias)

La terminología está formada por las unidades léxicas de carácter técnico, llamadas «términos», cuyos significados quedan definidos de forma unívoca dentro de una teoría (7). Estas dos características, definición unívoca y localización dentro de una teoría, son imprescindibles para poder superar las posibles zonas difuminadas de los términos.

Los términos se diferencian de las unidades léxicas del lenguaje común en que aquéllos son monosémicos, mientras que éstas son polisémicas, ambiguas, transportan connotaciones, poseen sinónimos y su significado se activa dentro de un contexto, mientras que los términos **no** necesitan del contexto, ya que se entienden dentro de una teoría o de un campo del saber. Así, pertenecen a este primer grupo, términos tales como *azufre* (elemento no metálico de color amarillo que arde con llama azul, número atómico 16, punto de fusión 112,81, etc.) en química; *software* (programas, rutinas y lenguajes simbólicos que dirigen y controlan el funcionamiento de los ordenadores) en in-

formática; *meningitis* (inflamación de las meninges) en medicina; *hipoteca* (derecho real que grava bienes inmuebles) en economía, etc. Estos términos son monosémicos, lo cual no significa que no se puedan integrar en el tronco común por extensión del significado, como cuando decimos «Has hipotecado tu vida al casarte con Juan».

Lo mismo le ocurre a una palabra muy técnica de la farmacia, cual es «dosis» (*dose* en inglés), que según el DRAE es la «toma de medicina que se da al enfermo cada vez», y que el *Oxford English Dictionary* define como *a definite quantity of a medicine or drug given or prescribed to be given at one time*. Luego, ambos diccionarios dan significados figurados o transferidos del significado inicial, como por ejemplo, «dosis de paciencia», etc. Como podemos imaginar, la lista de palabras técnicas que han pasado al tronco común con un sentido figurado es muy larga.

El número de palabras técnicas de farmacia es muy amplio en ambas lenguas: *analgesics, anaesthetics, anti-allergic, antibiotics, anti-depressant, antihypertensive, antihistaminics, anti-inflammatory, antispasmodics, anxiolytic, tranquilizer, diuretics, hypnotics, sedatives*, etc.

El grueso de este grupo está formado principalmente, aunque no en exclusiva, por la nomenclatura farmacológica, esto es, los nombres de fármacos y medicamentos, los cuales, en principio, no deberían plantear ningún problema al traductor porque existen las Denominaciones Comunes Internacionales, o DCI, de la OMS, que en inglés se llama *International Non-proprietary Names, INN*, y afortunadamente las denominaciones oficiales españolas, o DOE, son idénticas a las recomendadas por la OMS. Pero, desgraciadamente, como ha demostrado Fernando Navarro (8), la cosa se complica porque no todas las denominaciones oficiales británicas (*British Approved names, BAN* o *British Pharmacopoeia, BP*) o las norteamericanas (*United States Adopted Names, USAN*) coinciden con las denominaciones comunes internacionales en lengua inglesa; en su lugar emplean denominaciones oficiales locales. ¿Qué hay que hacer? Hay que intentar incluirlas porque todos sabemos que una gran parte de la investigación procede de los Estados Unidos y del Reino Unido, y desearíamos que el usuario del diccionario que he citado al comienzo del artículo pudiera encontrar la denominación IIN para las procedentes de los repertorios locales de los países de habla inglesa.

3.2. Los términos semitécnicos: la polisemia

El segundo grupo, llamado «vocabulario semitécnico», y también «subtécnico», está formado por unidades léxicas del lenguaje común que han adquirido uno o varios nuevos significados dentro de un campo del saber; es lo que Sager *et al.* (9) llaman «unidades léxicas generales redenominadas» (*re-designated general language items*). Este vocabulario, que es polisémico, se ha formado en la mayoría de los casos por extensión del significado mediante el proceso de analogía, añadiendo acepciones adicionales al significado tradicional.

En todas las disciplinas técnicas abundan las palabras semitécnicas. Por ejemplo, la palabra *defence*, en el lenguaje ordinario, significa «defensa», pero en Derecho Civil significa «contestación a la demanda», y en Derecho Penal, «eximente». Este fenómeno también sucede en el lenguaje de la farmacia. Así, las acepciones generales o del tronco común de la palabra inglesa *absorption* son *soaking up*, *swallowing up*, *taking in*, *drinking in*, etc. En el ámbito de la farmacia tiene, al menos, dos acepciones especializadas: 1) paso o movimiento de un principio activo desde el lugar de administración hasta la circulación de la sangre, por ejemplo, *Decongestants may affect the absorption of paracetamol*, y 2) eliminación de tejidos o depósitos, como cuando decimos: *This recent medicine promotes the absorption of the new formed substance*.

También pertenece al grupo de palabras semitécnicas el verbo *administer*, que en su sentido general es un sinónimo parcial de *manage*, *direct* o *conduct*; en su acepción farmacéutica, según María Moliner, «administrar» es «hacer tomar, aplicar o inyectar una medicina»; según el DRAE es, «tratándose de medicamentos, aplicarlos, darlos o hacerlos tomar», y según el *Oxford English Dictionary* es *to dispense, furnish, supply, or give anything beneficial, or assumed to be beneficial, to the recipient*. Es curioso que en la definición *administer* del *Oxford English Dictionary*, hay una nota semántica que no aparece en las otras dos definiciones: «que sea algo beneficioso o que se crea beneficioso para el que lo toma».

Otra palabra inglesa que pertenece a ese grupo es *sustain*, cuyos significados en el tronco común tienen connotaciones positivas «sostener, preservar, mantener, confirmar», etc.; aplicado al campo de

la salud significa «sufrir» como en *sustain injuries* (sufrir heridas), *sustain a blow* (recibir un golpe), etc. El adjetivo *sustained* aplicado al dolor quiere decir «continuo» como en *a sustained pain*.

Este vocabulario semitécnico, que es muy abundante en cualquier especialidad técnica, suele ser bastante problemático para el traductor porque sus acepciones del léxico común inadvertidamente se transfieren al léxico de la especialidad. En la página 356 comento los significados de la palabra *discharge*.

3.3. El vocabulario común de uso frecuente en una especialidad

El tercer grupo, que es el más copioso, está formado por las palabras del léxico general, que sin perder su significado propio, como las del grupo anterior, viven dentro o en los alrededores de la especialidad. Estas unidades léxicas del vocabulario referencial no son técnicas, en el sentido estricto del término, porque conservan su significado primitivo pero, por su elevado índice de uso en una especialidad, son tan imprescindibles, especialmente para los traductores, como las de los otros dos subgrupos. Por mi experiencia sé que muchos analistas o comentaristas de diccionarios técnicos prestan mucha atención a la presencia equilibrada de estas palabras en los diccionarios técnicos, en dos sentidos, porque critican negativamente tanto su total ausencia, como su presencia desmesurada. En este último aspecto se puede decir que son muy celosos de que este tercer grupo **no** se convierta en un cajón de sastre en el que abunden palabras de relleno, lo que en inglés se llama *filler words*.

Palabras del tronco común, como *effect* o *ability* son muy corrientes en el lenguaje farmacéutico. Por ejemplo, *The effects of this drug may affect the ability to drive* o capacidad de conducción, *the ability to speak* o habla, *the ability to walk* o movilidad, etc. Dentro de este amplísimo grupo destacamos igualmente otras como *substance* (sustancia), *agent* (agente), *ingredient* (ingrediente), *nutrient* (nutriente, sustancia nutritiva), *reaction* (reacción), *mix* (mezcla), *breakthrough* (avance, descubrimiento), *test* (prueba, análisis), *prove* (demostrar), *procurement* (compra, adquisición), etc.

Casi todas las palabras que he citado son de origen latino y su significado es fácilmente deducible porque se puede calcar en la mayoría de los casos. Esta lista es muy importante porque nos encontramos con verbos polisémicos relacionados con la salud y la farmacia. Por ejemplo, una de las acepciones de *check* es «detener» o «frenar», como cuando decimos *Antidiuretics tend to check excretion of urine*; la otra es «comprobar», «examinar», con un significado próximo a *examination, screening*, en expresiones como *Check the results of the blood test*.

También es muy interesante el caso de los adjetivos que valoran la gravedad de una enfermedad, como *serious, severe, grave* o *adverse*, con las que se debe ser muy cuidadoso en su traducción al español. La palabra *serious* tiene en el tronco común del inglés dos de los significados del español, a saber: «cumplidor, formal» y también «aburrido». La revista *The Economist*, del 26 de junio de 2004, dedica un largo reportaje a España, en el que dice que *Spain is a serious country*, para a continuación añadir *But not too serious, fortunately*, esta vez con el sentido de que España es «divertida» y describe detalladamente cómo es la vida española, con sus tapas, la vida nocturna, etc. Pues bien, aplicada al campo de la salud significa «grave» cuando acompaña a *injury, illness* o *accident*, en cuyo caso es sinónimo parcial de *severe*. Esta última palabra, cuando precede a *injury* o *illness*, también es «grave»; pero cuando va con *pain* equivale a «fuerte» o «grande». *Severe* es «grave», pero no el punto final de la escala, que tanto en inglés como en español es *critical*. «Se encuentra en estado crítico» en inglés es *He is in a critical condition*. Este campo de palabras se puede complicar aún más cuando introducimos otros términos como *adverse, sharp* o *grave*.

4. LA LEXICOGRAFÍA DEL LENGUAJE DE LA FARMACIA. LA MACROESTRUCTURA Y MICROESTRUCTURA

En la última parte de este estudio del lenguaje de la farmacia haré algunos comentarios sobre los diccionarios. La lexicografía ha sido tradicionalmente una disciplina práctica, ya que la lexicología era la que proveía las bases teóricas. Sin embargo, en los primeros años del siglo XXI, con el auge de la lingüística de corpus, el de la

terminología y la terminografía, la lexicografía técnica ha experimentado un auge teórico y práctico.

4.1. La macroestructura de los diccionarios

Se llama macroestructura de un diccionario a la disposición que se sigue en el ordenamiento del repertorio de sus unidades léxicas. Normalmente se distinguen tres: la vertical, la horizontal y la grupal, que paso a comentar a continuación.

a) *La ordenación vertical o alfabética*

La ordenación vertical o alfabética es la tradicional. Consiste en una enumeración alfabética de unidades léxicas y de sus equivalencias. Es una especie de ecuación, en la que el término de la izquierda, el ordenado alfabéticamente, equivale al de la derecha. Si el diccionario es monolingüe, la parte derecha de la ecuación suele ser una definición o un sinónimo; en cambio, si es bilingüe, los dos miembros de la ecuación suelen ser unidades léxicas. Cuando toda la información se limita a la equivalencia escueta de unidades se habla de glosarios, término mal empleado en este caso, porque procede etimológicamente de «glosar», que significa «comentar» o «explicar». He aquí un ejemplo de ordenación vertical o alfabética:

discharge¹ *n/v*: GRAL descarga; descargar; V. *unload; empty*. [Exp: **discharge**² (ADMINISTRACIÓN liberar ◇ *A spray discharges a fine jet of liquid from a pressurized container*; V. *release, deliver*), **discharge**³ (ADMINISTRACIÓN descarga [de un aerosol]; en esta acepción es sinónimo de *delivery* y de *spray*), **discharge**⁴ (GRAL/FISIO flujo, secreción; segregar, secretar ◇ *His stomach discharged digestive juices normally*; V. *secretion; flow; secrete*), **discharge**⁵ (FISIO supuración; supurar ◇ *The purulent discharge from a wound*; V. *suppuration*), **discharge**⁶ (FISIO derrame ◇ *A haemorrhage is an abundant discharge of blood from the blood vessels*), **discharge**⁷ (FISIO flujo vaginal, también llamado *vaginal discharge*; V. *menstrual flow*), **discharge [from hospital]** (GRAL [dar el] alta hospitalaria ◇ *The patient will be discharged tomorrow*), etc.

b) *La ordenación horizontal o «colocacional»*

En la tradición lingüística británica se emplea el término *collocation*, que prácticamente ya ha pasado al español como «colocación», y alude a la concurrencia o tendencia que tienen especialmente los nombres y los verbos, y los nombres y los adjetivos a «co-aparecer» en las construcciones sintácticas, como *ladrar y perro, relinchar y caballo, talar y árbol*, etc. En la tradición más española se utilizaban los términos «selecciones léxicas» o «solidaridades léxicas», acuñados por Eugenio Coseriu (10), pero al parecer la palabra inglesa está ganando terreno. Hay que reconocer que este tipo de diccionario está en pleno auge; en 2002 Oxford University Press ha publicado *Oxford Collocations*, y en 1997 John Benjamins sacó a la luz *The BBI Dictionary of English Word Combinations*, y en España acaba de aparecer REDES (11), una obra de lexicología combinatoria, con objetivos y horizontes jamás realizados en ninguna otra lengua, que constituye un original instrumento lexicográfico de gran utilidad para todo el que utilice el lenguaje profesionalmente.

Veamos, a modo de ejemplo, cómo quedarían en inglés las colocaciones de la palabra inglesa *drug* con verbos y con adjetivos:

Verbos:

administer a drug (administrar un fármaco)
approve a drug (autorizar un fármaco)
prescribe a drug (recetar un fármaco)
withdraw a drug (dejar de tomar un fármaco)

Adjetivos:

prescription drug (fármaco que se dispensa con receta médica)
over-the-counter drug (fármaco que se dispensa sin receta médica)
non-prescription drug (fármaco que se dispensa sin receta médica)
miracle drug (fármaco milagroso)
immunosuppressant drug (fármaco inmunosupresor)

c) *La ordenación grupal o por campos semánticos*

Todos somos conscientes de que la ordenación por campos semánticos ha sido muy útil para el estudio de las lenguas modernas extranjeras. De esta forma aprendimos de estudiantes el campo semántico

del aeropuerto, la tienda o la cancha de deportes. Esta ordenación se ha trasladado a muchos diccionarios, por ejemplo, los llamados pictóricos. Últimamente se están preparando diccionarios por campos semánticos referidos a los lenguajes profesionales y académicos.

Los campos semánticos están formados por unidades léxicas que se arraciman en familias o sectores de la vida, de acuerdo con la experiencia de los pueblos, de las personas particulares y de las comunidades científicas, en nuestro caso, la del mundo de la Farmacia. Los campos semánticos son abiertos y contingentes; son abiertos en el sentido de que se pueden ampliar constantemente, y contingentes porque se han formado siguiendo unos determinados criterios de relación léxica, aunque se podían haber utilizado otros. El que sean contingentes no significa que carezcan de solidez estable, aunque ésta no sea universal y permanente. En el campo semántico siempre hay una unidad léxica principal en torno a la cual giran todas las demás, de acuerdo con un *sistema de relaciones*. Las relaciones que vinculan a las palabras de un campo léxico son muchas, como la sinonimia, la antonimia, la hiponimia, la hiperonimia, y las muchas implicaciones, entre las que sobresalen las de causa y efecto, remedio, experiencia, etc.

He aquí un campo semántico parcial del mundo del dolor o *pain* en inglés:

- a) Nombres que indican las variantes del «dolor», es decir, sinónimos parciales: *discomfort, pain, ache, pang, smart, stitch, throes, twinge*, etc.
- b) Adjetivos calificadores del dolor: *stabbing, dull, sharp, abiding, continuous, sustained, bearable, unbearable*, etc.
- c) Verbos que indican sufrimiento de dolor: *suffer, bear, abide, endure, experience, undergo, sustain*, etc.
- d) Nombres que expresan los efectos del dolor: *irritability, nervousness, annoyance, excitement, agitation, confusion, disturbance*, etc.
- e) Nombres que expresan la ausencia de dolor, es decir, antónimos parciales: *comfort, calm, well-being, analgesia*, etc.
- f) Nombres de fármacos de producen analgesia: *analgesic, sedative, tranquillizer*, etc.

A las dos primeras ordenaciones se las llama semasiológicas, porque van de los signos (los semas) a los significados, y a la grupal se la llama onomasiológica o ideológica porque las unidades léxicas se ordenan a partir de los conceptos o ideas.

4.2. La microestructura de los diccionarios técnicos

De la macroestructura pasamos a la microestructura, la cual trata de la organización que debe tener cada voz o entrada del diccionario. El modelo que propongo para la microestructura de cada voz consta de seis parámetros:

- a) *El lema* es la entrada, la palabra clave o voz guía que encabeza los artículos en los diccionarios.
- b) *El campo semántico al que pertenece el término*. Varios son los campos del léxico de la farmacia: la farmacología, la farmacodinámica, la farmacocinética, la farmacoterapia, la farmacoeconomía, la elaboración, la administración, el acondicionamiento, la administración, la biotecnología, la bioquímica, la gestión, el derecho, el márketing, etc.
- c) *La traducción*. Aquí se ofrece el término equivalente.
- d) *La explicación*. En este parámetro se dan algunas notas informativas que ayuden a captar el significado; se suele expresar dando también la traducción de las palabras menos familiares.
- e) *La ilustración*. La ilustración está formada por un ejemplo expresado en la lengua del término, que actúa de contexto clarificador del significado.
- f) *Referencias complementarias*. Dada la naturaleza huidiza del significado, parece evidente que éste se puede captar mejor cuando se facilitan palabras que mantengan algún tipo de vínculo o relación con él, ya sinónimos, ya palabras de su campo semántico.

A modo de ejemplo presentamos la unidad léxica *epinephrine*:

epinephrine¹ *n*: FISIS ANAT epinefrina; hormona segregada por la masa medular de las glándulas suprarrenales —*the medulla of the adrenal glands*—, y liberada en el flujo sanguíneo —*released in the bloodstream*— en respuesta a situaciones de ansiedad, miedo, etc. [Exp: **epinephrine**² (FÁRMACO epinefrina; se prepara con extractos suprarrenales —*adrenal extracts*— y también sintéticamente; se emplea como hemostático —*hemostatic*—, como estimulante cardíaco —*heart stimulant*—, como vasoconstrictor —*vasoconstrictor*—, etc. ◇ *Epinephrine raises blood pressure; V. adrenaline, adrenin*)].

Otra cuestión importante de la microestructura de un diccionario es la tipografía utilizada. Hemos empleado cuatro tipos de letra, hoy llamados «estilos de la fuente»: la negrita, la versalita, la redonda y la cursiva. Utilizamos la negrita para los lemas, la versalita para los campos semánticos, la cursiva para las palabras escritas en otra lengua y la redonda para la información en general.

Además de los seis puntos anteriores, suele haber otro dedicado al registro (coloquial, vulgar, etc.), cuando sea preciso, o a los falsos cognados, esto es, a los falsos amigos, de los que hay que huir por la situación embarazosa a la que nos pueden abocar.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) ALCARAZ, E. (2000): *El inglés profesional y académico*. Madrid: Alianza.
- (2) LORENZO, E. (1996): *Anglicismos hispánicos*. Madrid: Gredos.
- (3) BALLIU, C. (2001): «El peligro de la terminología en traducción médica». *Panace@*, 2, 4: 30-39.
- (4) NAVARRO, F. (2000/2006): *Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina*. Madrid: McGraw-Hill, 2.^a ed.
- (5) CONGOST, N. (1994): *Problemas de la traducción técnica. Los textos médicos en inglés*. Alicante: Publicaciones de la Universidad de Alicante.
- (6) AZORÍN (1948): *Obras completas*. Madrid: Aguilar.
- (7) CABRÉ, T. (1993): *La terminología*. Barcelona: Editorial Antártida/Empuries.
- (8) NAVARRO, F. (2002): «Glosario de fármacos con nombre común no internacional (EN-ES)». *Panace@*, 3, 7: 10-24.
- (9) SAGER, J. C. *et al.* (1980): *English Special Languages*. Wiesbaden: Brandstetter Verlag KG.
- (10) COSERIU, E. (1967/1973): «Determinación y entorno», en *Teoría del lenguaje y lingüística general*, págs. 282-323, Madrid: Gredos.
- (11) BOSQUE, I. (dir.) (2004): *REDES. Diccionario combinatorio del español contemporáneo*. Madrid, SM.

INFORMACIÓN ACADÉMICA

Concurso Científico 2006

BASES GENERALES

La Real Academia Nacional de Farmacia (España) convoca el Concurso Científico del año 2006 de acuerdo con las siguientes Bases Generales.

BASES GENERALES

- I. Características de los trabajos presentados a los diferentes premios.
- II. Preparación de manuscritos.
- III. Relación de Premios.
- IV. Recepción de trabajos.

I. Características de los trabajos

1. Podrán optar al Premio de la Real Academia Nacional de Farmacia trabajos originales de investigación en ciencias farmacéuticas.
2. Podrán optar a otros premios del Concurso Científico trabajos de revisión o investigación sobre ciencias farmacéuticas y afines.
3. Los trabajos se adecuarán al tema específico de cada premio, o en el caso de tema libre, a cualquiera de los incluidos en los objetivos generales de la seis secciones de la Academia (véase <http://www.ranf.com/organización/secciones/secciones.html>).
4. Los trabajos deben ser **inéditos**, escritos indistintamente en español o inglés y redactados específicamente para el concurso, de acuerdo con las normas de presentación especificadas. No serán objeto de evaluación los trabajos que a juicio de la Academia incumplan esta norma.

5. Los premios se otorgarán a los trabajos, sean éstos unipersonales o colectivos, y el fallo de los jurados será inapelable.
6. Ningún autor que haya recibido el Premio de la Real Academia, en una determinada convocatoria, podrá aspirar al mismo en la siguiente convocatoria. El incumplimiento de la norma citada anulará el premio concedido.
7. Los trabajos premiados pasan a ser propiedad de la Academia. Una vez publicados, los datos originales sólo podrán figurar en otra publicación con el permiso expreso de la Academia.
8. Los Académicos de Número no podrán figurar como autores de los trabajos presentados a este Concurso Científico.
9. En cada concurso, a propuesta del Jurado, los diferentes premios pueden ser otorgados a un solo trabajo, desglosados en Premio específico y Accésit o declarados desiertos.

II. Preparación y presentación de manuscritos

1. Los trabajos presentados a los diferentes premios del Concurso Científico especificarán en su primera página el **premio al que aspiran** y el **lema de una sola palabra** con que se identifican. El título del trabajo y demás capítulos que lo componen se escribirán en la segunda página y sucesivas.
2. Estarán escritos en Word, en un mínimo de 10 y un máximo de 60 folios A4 numerados, por una sola cara, a un espacio y medio, con tipo (fuente) «Times New Roman», 12, y los siguientes márgenes: superior, 2,5 cm; izquierdo, 2,5 cm; derecho, 2,5 cm; inferior 2,5 cm. Los cuadros, tablas y figuras y sus pies pueden estar incluidos en el texto.
3. Serán remitidos en dos ejemplares cosidos en formato papel y un disquete o CD rotulado con el lema y premio al que aspiran, en formato Word o PDF.
4. En los trabajos experimentales se recomienda la presentación del siguiente modo:

- a) Un título conciso, breve y significativo, en español e inglés.
- b) Un resumen o summary de alrededor de 200 palabras y su traducción.
- c) Una introducción breve y documentada que sitúe el trabajo en el contexto científico al que pertenece, con referencia explícita de los trabajos propios o ajenos en los que se apoya. La introducción delimitará con claridad la hipótesis desarrollada o los finés y objetivos que se persiguen.
- d) La exposición de los materiales y métodos empleados, así como las experiencias realizadas. La descripción de las experiencias no contendrá más datos que los necesarios para su reproducibilidad.
- e) Los resultados y su discusión crítica y comparada, así como las conclusiones que se puedan apoyar en los resultados obtenidos.
- f) La bibliografía que se cita.

Se recomienda que en lo referente a los símbolos, formato de bibliografía, tablas y figuras, caracteres de imprenta y demás aspectos de presentación de los manuscritos se sigan las normas para la presentación de originales especificados en los Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia [Vol. LXX (1): 271-274] o en la WEB de la Academia (www.ranf.com).

El resto de los trabajos de investigación o revisiones pueden adoptar, después del título y resumen, un formato libre, con los márgenes de extensión antes indicados.

En ningún caso se identificará implícita o explícitamente el autor o autores del trabajo. Se procurará evitar autocitas en el texto. Las citas propias se harán tan anónimas como el resto de las indicadas en apoyo de la introducción, métodos y discusión del trabajo.

5. Cada original irá acompañado de un condensado del trabajo, de unas 1.000 palabras de extensión, identificado con el co-

- respondiente lema, redactado en el mismo idioma en que se presenta el trabajo.
6. En sobre cerrado a parte, identificado con el mismo lema y premio al que aspira el trabajo, se incluirá una ficha con el nombre habitual de firma del autor o autores del trabajo, junto con su dirección postal, correo-e, centro de trabajo y teléfonos de localización.
 7. Los envíos de originales se realizarán por correo certificado o mediante entrega personal, dirigidos al Presidente de la RANF, Concurso Científico, c/ Farmacia, 11, 28004 Madrid.
 8. Los originales no premiados podrán retirarse, una vez publicado el fallo del concurso, antes del 31 de marzo del año siguiente, en que serán destruidos.

III. Relación de premios

PREMIO REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

Seis mil euros.

TEMA: Libre, inédito y de investigación.

PREMIO ALCALIBER

Seis mil euros.

TEMA: Analgésicos opiáceos y dolor.

PREMIO DEL COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS DE MADRID

Tres mil euros.

TEMA: Libre.

**PREMIO DEL CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS
OFICIALES DE FARMACÉUTICOS**

Tres mil euros.

TEMA: Libre.

PREMIO CINFA

Tres mil euros.

TEMA: Farmacología, farmacoterapia y seguimiento fármaco-terapéutico.

PREMIO FAES FARMA

Tres mil euros.

TEMA: Libre.

PREMIO MABO

Tres mil euros.

TEMA: Libre.

PREMIO NORMON

Tres mil euros.

TEMA: Investigación y desarrollo de formulaciones galénicas.

PREMIO JUAN ABELLÓ

Tres mil euros.

TEMA: Libre.

PREMIO CARLOS DEL CASTILLO LEIVA

Seiscientos euros.

TEMA: Libre, sobre técnicas instrumentales en Farmacia.

PREMIO SANTOS RUIZ

No sometido a las bases del concurso. Abono de los derechos de expedición del título de doctor a un doctorando que trabaje en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense. Los interesados presentarán un ejemplar de la tesis y su expediente académico, dentro del plazo del concurso.

IV. Recepción de los trabajos

Hasta el jueves **5 de octubre de 2006** a las **21 horas**.

Sesiones Científicas

6 de abril

A las 19,00 horas, Conferencia por el Doctor Don Pedro Mario Fernández San Juan, Jefe de Componentes y Aditivos del Centro Nacional de Alimentación en la Agencia Española de Seguridad Alimentaria, titulada: «¿Son seguros e inocuos los aditivos alimentarios?»

20 de abril

A las 18,00 horas, Tertulia Científica: «Un comentario a la Ley sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida». Coordina el Excmo. Señor Don Juan Ramón Lacadena Calero, Académico de Número y Catedrático de Genética.

A las 19,00 horas, Conferencia por la Doctora Doña Flora de Pablo Dávila, Académica Correspondiente, titulada: «Redes de señalización celular: de la genómica al desarrollo».

27 de abril

A las 19,00 horas, Conferencia por el Doctor Don Vicente Larraga Rodríguez de Vera sobre el tema: «Las vacunas recombinantes. Unos fármacos útiles en la lucha frente a las infecciones del siglo XXI».

4 de mayo

A las 19,00 horas, Conferencia a cargo del Doctor Tomás Lorente, Académico Correspondiente, titulada: «Fitocompuestos protectores de la salud».

11 de mayo

A las 19,00 horas, Toma de posesión como Académico de Número del Excmo. Señor Don Fidel Ortega Ortiz de Apodaca, quien

leyó su discurso reglamentario: «Biosensores y biochips, herramientas para el diagnóstico y la terapéutica». Le contestó, en nombre de la Corporación, el Excmo. Señor Don Vicente Vilas.

18 de mayo

A las 19,00 horas, Conferencia de la Excma. Señora Doña Ana M.^a Pascual Leone, Académica de Número, titulada: «Características del sistema endocrino fetal y equilibrio energético».

25 de mayo

A las 19,00 horas, Mesa Redonda sobre Regeneración hepática. Coordina la Excma. Señora Doña María Cascales Angosto, Académica de Número. Intervenciones: «El extraordinario fenómeno de la Regeneración Hepática», María Cascales Angosto, Académica de Número. «Fibrosis hepática: una respuesta regenerativa patológica en las hepatopatías crónicas», Ramón Bataller, Hospital Clínico, Instituto de Investigaciones Biomédicas Augusto Pi y Suñer. «Trasplante hepático», Valentín Cuervas-Mons, Universidad Autónoma de Madrid, Hospital Universitario Puerta de Hierro.

1 de junio

A las 19,00 horas, Toma de posesión como Académico Correspondiente del Doctor Jesús Pintor Just, que disertó sobre: «Nuevas perspectivas en farmacología ocular». La presentación corrió a cargo de la Académica de Número, Excma. Señora Doña M.^a Teresa Miras Portugal.

8 de junio

A las 19,00 horas, Toma de posesión como Académica Correspondiente de la Doctora Iciar Astiasarán Anchía, quien disertó sobre: «Esteroles y sus óxidos en la alimentación». Fue presentada por el Académico de Número, Profesor Bernabé Sanz Pérez.

14 de junio

A las 19,00 horas, Presentación de la Monografía: «Enfermedades metabólicas». Editores: Excmos. Señores Don Federico Mayor Zaragoza y Doña María Cascales Angosto. La presentación corrió a cargo del Excmo. Señor Don Federico Mayor Zaragoza.

15 de junio

A las 19,00 horas, Toma de posesión como Académico Correspondiente del Doctor Francisco Rojo Vázquez, quien pronunció su conferencia: «Control antiparasitario y quimioresistencias». Fue presentado por el Académico de Número, Profesor Antonio R. Martínez Fernández.

22 de junio

A las 19,00 horas, Conferencia por el Doctor Jean-Pierre Chanoine, MD Division Head, Endocrinology & Diabetes Unit., Children's Hospital de Vancouver (Canadá): «El estómago habla al cerebro: ghrelina y obestatina». Fue presentado por la Académica de Número, Excma. Señora Doña Ana M.^a Pascual-Leone Pascual.

Noticias

El Doctor Reol Tejada, Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, fue nombrado Académico de Honor de la Academia de Farmacia de Galicia, participando en el acto inaugural que se celebró en Santiago de Compostela el 22 de febrero de 2006.

El Doctor Reol en su discurso evoca la cultura milenaria de Galicia y recuerda a los más ilustres hijos del «Fisterra» donde, según sus palabras, *«el misterio y la esperanza crecen»*. Defiende apasionadamente la misión de las Academias y el papel que tienen que desarrollar frente a la sociedad. Según sus palabras es la misión última de las Academias *«debatir la ciencia o los movimientos artísticos y culturales, abrir cauces y transmitir el conocimiento, “repensar” teorías, emitir juicios anticipatorios, iluminar a los gobiernos y la sociedad civil, desde la independencia y el rigor. Cada uno en el ámbito de su disciplina humanística o científica, todas propiciando el diálogo entre las Ciencias y las Letras. En definitiva buscando la verdad y construyendo la gran cultura»*.

Destaca también el Doctor Reol que en el mundo actual las Academias tienen que ganarse día a día el reconocimiento de la sociedad por sus acciones, según sus propias palabras: *«las Academias también están obligadas a un esfuerzo sostenido para ganarse, por la legitimidad de ejercicio, el lugar que les corresponde en su entorno. Para ser faro de cultura, punto de referencia, lugar de encuentro, plataforma de ideas e iniciativas. Sólo si hay constancia de que una Academia siente los problemas de su entorno, interrelaciona con su cultura e impulsa proyectos, se podrá decir que la Academia vive»*.

Menciona el Doctor Reol el excelente plantel de académicos de la Academia de Galicia y también los eminentes farmacéuticos gallegos que fueron miembros o impulsaron la Real Academia Nacional de Farmacia.

Finaliza su discurso con una frase que todo gobernante debería de tener presente: *«Sólo desde la Ciencia y la Cultura un país es grande y moderno»*.

* * *

Los Doctores Roland Schauer y Reinhard Vlasak, Editores de la revista internacional *Glycoconjugate Journal* (ISSN: 0282-0080), han dedicado el número especial de abril de 2006, titulado «*Viruses and Sialic Acids*» a nuestro Académico de Número, el Excmo. Señor Don José Antonio Cabezas Fernández del Campo. En las primeras páginas se incluye su biografía, que fue elaborada por los Doctores Pablo Hueso y Enrique Villar. En el Editorial de dicho número se reconoce la importante contribución del Profesor Cabezas al área de la Glicobiología y en especial a las sialidasas y estererasas. Asimismo, se hace referencia al artículo publicado por el Doctor Cabezas en los *Anales de la Real Academia de Farmacia*, volumen 71, páginas 83-110, 2005: «*Nuevos datos acerca del virus causante de la pandemia de gripe de 1918-19 y su relación con los de la gripe aviar. Datos recientes relativos a éstos*».

* * *

Nos comunican que el Doctor Geraldo Halfeld, Académico Correspondiente en Brasil, ha sido elegido el 20 de enero, Vicepresidente de la Academia Brasileira de Farmacéuticos Militares.

* * *

La Doctora Flora de Pablo Dávila, Académica Correspondiente, ha sido designada Presidenta del Comité Científico asesor de la Fundación Alicia Koplowitz.

* * *

Nos comunican el fallecimiento del Académico Correspondiente, Profesor Doctor Doctor h. c. Ingeniero, Presidente de la Academia Balcánica de Ciencia y Cultura, Marin R. Mehandjiev.

* * *

La Doctora Ana Pascual-Leone Pascual, Académica de Número, ingresó el día 3 de mayo en la Real Academia de Farmacia de Cataluña como Académica Correspondiente, con la lectura de su discurso: «*Desarrollo y balance energético. Factores endocrinos comunes*».

e interdependencias». Fue presentada por el Ilmo. Doctor Josep Esteve Soler.

* * *

El día 10 de mayo fue elegido Académico de Número de la Real Academia de Doctores, medalla número 50, nuestro compañero el Excmo. Señor Don Albino García Sacristán.

* * *

El 11 de mayo tomó posesión de su plaza de Académico de Número de esta Corporación, medalla número 22, el Excmo. Señor Don Fidel Ortega Ortiz de Apodaca con la lectura de su discurso: «Biosensores y biochips, herramientas para el diagnóstico y la terapéutica». Le contestó, en nombre de la Institución, el Académico de Número Excmo. Señor Don Vicente Vilas Sánchez.

* * *

El día 11 fue elegido nuevo Presidente de la Sección 3.^a el Excmo. Señor Don José Luis Vila Jato y reelegido Secretario de la misma el Excmo. Señor Don Eugenio Sellés Flores.

* * *

El 1 de junio tomó posesión de su plaza de Académico Correspondiente el Doctor Don Jesús Pintor Just, con la lectura de su conferencia: «Nuevas perspectivas en farmacología ocular». Fue presentado por la Excma. Señora Doña M.^a Teresa Miras Portugal.

* * *

Nos comunican el 3 de junio, el nombramiento como Académica Correspondiente de la Academia Nacional de Medicina de México, de nuestra compañera la Excma. Señora Doña María Cascales Agosto.

* * *

El 5 de junio falleció en Guadalajara el Excmo. Señor Don Emilio Fernández Galiano, poseedor de la medalla número 26 de esta Corporación.

* * *

El 8 de junio tomó posesión de su plaza de Académica Correspondiente la Doctora Icíar Astiasarán Anchía, quien disertó sobre: «Esteroles y sus óxidos en la alimentación». Fue presentada por el Académico de Número, Profesor Bernabé Sanz Pérez.

* * *

El día 13 de junio, martes, a las 19 horas, en nuestra Sede, tuvo lugar la presentación del proyecto «Dioscórides» de la Universidad de Salamanca, patrocinado por Caja Duero.

* * *

El día 14 a las 19 horas, se presentó en nuestra Sede la última Monografía editada por nuestra Corporación: «Enfermedades metabólicas». A los asistentes se les hizo entrega de un ejemplar de la misma.

Necrológica

El Excmo. Señor Don Emilio Fernández-Galiano Fernández, Medalla número 26 de la Real Academia Nacional de Farmacia, falleció el día 5 de junio en Guadalajara, rodeado del cariño y afecto de su numerosa familia.

Nació en Barcelona el 3 de agosto de 1923. Licenciado en Ciencias Naturales, era además Doctor en Farmacia. Fue Catedrático de Botánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla (1965-1976), y Decano de la misma entre 1974-1976. Posteriormente se trasladó a Madrid, siendo Catedrático de Fitografía de la Facultad de Biología de la Universidad Complutense desde 1976 hasta su jubilación. Su labor de investigación se amplió al Consejo Superior de Investigaciones Científicas, CSIC, del que fue Profesor de Investigación y Consejero de Número. Su dilatada y fructífera experiencia profesional fue reconocida al ser nombrado Presidente del Comité Español del Programa MAB de la UNESCO y Vocal del Real Patronato de la Biblioteca Nacional.

Su gran esfuerzo para clasificar la flora ibérica y sus endemismos, se complementaban y enriquecían con sus habilidades pictóricas. Don Emilio pintaba muy bien y distribuía su obra entre familiares y amigos, dejando constancia de sus afectos e inamovibles lealtades. Junto con su esposa, Doña Carmen Peyrolón, que es farmacéutica, educaron a seis hijos: M.^a José, M.^a del Carmen, Asunción, Pilar, Manuel y Concepción, inculcando la vocación hacia profesiones relacionadas con la sanidad, universidad y el medio ambiente.

En la Academia, su sinceridad, precisión y claridad al hablar eran proverbiales y dejaban ver su alma transparente, con ideas claras y bien cimentadas opiniones. Todos le echaremos de menos y deseamos que su noble corazón encuentre paz y sosiego en las inmensas llanuras de Iberia, donde crece la flora que tanto amó. Descanse en paz.

M.^a TERESA MIRAS PORTUGAL
Editora de los Anales de la RANF

Bibliografía

Geschichte der Pharmazie.—Schmitz, R.—Tomo II: Von der Frühen Neuzeit bis zur Gegenwart. Por Christoph Friedrich y Wolf-Dieter Müller Jahncke.—2005.—Eschborn, Govi-Verlag.—ISBN: 10: 3-7741-1027-1 y 13: 978-3-7741-1027-4.—XXIII hojas y 1237 págs.

El segundo tomo de la Historia de la Farmacia de Rudolf Schmitz, Profesor de la materia en la Universidad de Marburg y Director del Instituto de Historia de la Farmacia, no vio la luz al producirse su fallecimiento en el año 1992. Christoph Friedrich, Profesor de la materia y Director del Instituto de Historia de la Farmacia en Marburg, y Wolf-Dieter Müller Jahncke, Presidente de la Academia Internacional de Historia de la Farmacia y Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia, han acometido la labor de publicación de este segundo tomo bajo el subtítulo «Desde la Temprana Edad Moderna hasta la Era Contemporánea Moderna». En este tomo, que está dedicado a la época histórica comprendida entre 1500 y 2000, los autores han utilizado los borradores del Profesor Schmitz, introduciendo las modificaciones y actualizaciones necesarias según su criterio. En la obra se trata fundamentalmente de la Historia de la Farmacia en Alemania, si bien se hace mención de la influencia de los países europeos vecinos sobre Alemania y de la repercusión de la Farmacia alemana en el mundo.

La obra está dividida en dos partes. La primera parte trata de «La Farmacia desde la Temprana Edad Moderna hasta la Ilustración» y en ella se ofrece una visión de la farmacia, de la profesión farmacéutica y del medicamento, con especial referencia a la quimiatria en la época renacentista, en el barroco y en la ilustración. La segunda parte, que es la más extensa, comprende: «La Farmacia en la Edad Moderna y en la Época Contemporánea (1789-2000)», tratándose en ella de los mismos aspectos señalados anteriormente y teniendo además en cuenta el «Desarrollo de la literatura farmacéutica especializada»: Obras científicas, prensa farmacéutica y publicidad; el «Desarrollo de disciplinas farmacéuticas»: Química farmacéutica, Farmacognosia, Biología farmacéutica, Galénica y Tecnología farmacéutica, Historia de la Farmacia, Farmacología, Biofarmacia, Con-

trol de medicamentos, Farmacia social y Farmacia clínica; los «Campos de la actividad profesional farmacéutica»: Oficina de farmacia, Farmacia de hospital, Farmacia militar, Industria farmacéutica, Publicidad farmacéutica, el Farmacéutico al servicio del Estado, del Gobierno y de la Administración; las «Corporaciones Farmacéuticas»: Asociaciones Profesionales y Sociedades Científicas; la «Legislación Farmacéutica», la «Industria Farmacéutica» y el «Comercio de Medicamentos al Por Mayor».

La obra se acompaña de una lista de abreviaturas utilizadas en el texto, de una extensa bibliografía, ordenada alfabéticamente, que ocupa desde la página 1079 hasta la 1150; de un índice onomástico y otro de materias, de un epílogo técnico, de los agradecimientos de los autores por las ayudas recibidas durante la elaboración del texto y, por último, de un listado de las ilustraciones que adornan la obra.

En consecuencia, esta obra constituye una fuente imprescindible para el conocimiento del desarrollo de la Historia de la Farmacia desde el Renacimiento hasta nuestros días. El esfuerzo realizado por Friedrich y Müller Jahncke para su publicación es el resultado de un trabajo muy encomiable que actualiza la visión del Profesor Schmitz hasta nuestros días y gracias a ellos se pone a disposición del lector el tomo II de su Historia de la Farmacia.

M.^a DEL CARMEN FRANCÉS CAUSAPÉ

NORMAS PARA LA PRESENTACIÓN DE ORIGINALES

A. Política Editorial

1. *ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA* es una revista trimestral que publica trabajos de investigación básica o aplicada relacionados con las ciencias farmacéuticas y afines.

2. Serán aceptados y considerados para publicación, aquellos manuscritos que no hayan sido publicados previamente (excepto resúmenes), que actualmente no estén siendo revisados en otras revistas, que su publicación haya sido aprobada por todos los autores y tácitamente o explícitamente por las autoridades responsables de los laboratorios donde se ha desarrollado el trabajo, y que si es aceptado, no será publicado en otra revista en la misma forma, en el mismo o diferente idioma, sin el consentimiento de los Editores.

3. El manuscrito original, una copia y la versión electrónica en CD, se enviará, con la correspondiente carta de presentación, a la siguiente dirección:

Doctora María Teresa Miras Portugal
 Editora de los ANALES DE LA REAL
 ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA
 Real Academia Nacional de Farmacia
 C/ Farmacia, 11
 28004 Madrid
 España
 Fax: 91 531 03 06

Existe la posibilidad de enviar el manuscrito en formato electrónico como archivo adjunto a la siguiente dirección: edicion@ranf.com. Tanto el texto como las figuras deberán ser enviadas en archivos separados. Los formatos aceptados son: .doc (Word) para el texto, y formato TIFF, JPG o PPT (Power Point) para las figuras.

4. Tipos de Manuscritos.

La revista considerará para publicar lo siguiente:

— REVISIONES: no deben tener una extensión superior a las 4.000 pala-

bras (excluyendo resumen, bibliografía y página del título, pero incluyendo la leyenda de las figuras y las tablas) y la bibliografía no debe superar las 40 citas. Aunque la mayor parte de las revisiones serán invitaciones a petición de la Comisión Editorial, los autores interesados en contribuir con revisiones deben contactar previamente con el Editor.

- ARTÍCULOS ORIGINALES: no deben tener una extensión superior a 4.000 palabras (excluyendo resumen, bibliografía y página del título, pero incluyendo la leyenda de las figuras y las tablas) y la bibliografía no debe superar las 40 citas.
- COMUNICACIONES BREVES: artículos breves y definitivos. El manuscrito debe ser identificado como tal en la carta de presentación. La extensión no sobrepasará las 2.500 palabras incluyendo la bibliografía (no más de 10 citas) y con un máximo de tres figuras/tablas.
- CARTAS AL EDITOR: no deben superar las 1.000 palabras de extensión con un máximo de tres citas bibliográficas. Las cartas deben enfocarse en comentar artículos publicados previamente, o tratar diferentes aspectos de Política Educativa, Sanitaria y Ciencias Farmacéuticas.
- INFORMACIÓN ACADÉMICA: esta sección dará cuenta de las sesiones científicas, cursos, reseñas de libros, novedades editoriales y otros eventos que la revista considere de interés para los lectores.

B. Organización de los manuscritos

Todos los elementos o partes del manuscrito deben ir a doble espacio, todas las páginas numeradas en la esquina superior derecha empezando en la página de la portada. Los manuscritos referentes a artículos originales deberán

contener, en este orden, los siguientes apartados:

1. PORTADA

Título

Debe ir tanto en español como en inglés. Tendrá una extensión inferior a los 100 caracteres, excluyendo los espacios entre palabras.

Nombre de los autores

El nombre completo de todos los autores y su afiliación institucional. En los trabajos que tengan más de un autor y más de una Institución, indicar la afiliación individual mediante números en superíndices.

Palabras Clave

Cinco palabras clave (en español y en inglés) que no aparezcan en el título.

Información de contacto

Nombre, dirección postal, número de teléfono, fax y dirección de correo electrónico del autor al que se enviarán las galeradas.

Lista de Abreviaturas

Las abreviaturas y su significado deben incluirse en una lista en el mismo orden en el que se mencionan en el artículo.

2. PÁGINA DEL RESUMEN

Incluirá el resumen del artículo en español y en inglés. Deberá escribirse como texto continuo y se organizará del siguiente modo: una pequeña introducción donde se expliquen los antecedentes y los objetivos del trabajo, principales resultados y, finalmente, las conclusiones. Su extensión no debe superar las 250 palabras.

3. SECCIONES DEL MANUSCRITO

• INTRODUCCIÓN

Exponer información principal y antecedentes del tema que puedan orientar al lector.

• MATERIAL Y MÉTODOS (PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES)

En esta sección se explicarán los métodos experimentales empleados en el trabajo con un nivel de detalle suficiente que permita a otros investigadores repetir el trabajo; para aquellos métodos empleados sin modificaciones significativas respecto al método original, la citación del trabajo original será suficiente.

Experimentación en humanos

En aquellos trabajos de investigación que requieran de seres humanos, se deberá proporcionar: (a) consentimiento por escrito de cada paciente o sujeto sano; (b) el protocolo del estudio conforme con las directrices éticas de la Declaración de Helsinki de 1975, reflejado por la aprobación del comité apropiado de revisión de la institución. Se hará referencia a cada paciente mediante números, no mediante iniciales.

Experimentación animal

En los estudios en los que se emplee experimentación animal, se asegurará que todos los animales reciben cuidados humanos de acuerdo con los criterios resaltados en «Guía para el cuidado y empleo de animales de laboratorio», preparada por la National Academy of Sciences y publicada por National Institutes of Health (NIH publicación 86-23, revisada en 1985).

Fabricantes y proveedores

Incluir los nombres y las localidades (ciudad y estado o país) de los fabricantes y proveedores cuando se mencionen fármacos, instrumentación, aparatos, software, etc.

• RESULTADOS

Se presentarán los principales hallazgos del estudio en forma gráfica cuando sea posible. No ilustrar los pequeños detalles si su información puede ser descrita adecuadamente mediante texto.

• DISCUSIÓN

En esta sección se presentarán de forma concisa las implicaciones de los nuevos hallazgos en el campo que corresponda, minimizando la reiteración de los resultados, evitando la repetición de información dada en la introducción, y ajustándose al enfoque y objetivo inicial del trabajo.

• AGRADECIMIENTOS

Se incluirán los agradecimientos al personal de apoyo y a proveedores de reactivos especiales. Las becas y ayudas financieras se deberán incluir en esta sección.

• BIBLIOGRAFÍA

Las citas bibliográficas tienen que numerarse entre paréntesis en la línea de texto, por ejemplo (7), o (11-13, 17), en el orden de citación en el texto. La bibliografía se incluirá al final del artículo. Sólo se podrán citar como artículos «en prensa» a aquellos de los que se incluye una copia de la carta de aceptación en el envío inicial. Las citas deben incluir el título completo del artículo y citarse en el siguiente formato:

Ejemplos de revistas (1) (2) y libros (3) (4):

- (1) MacKINNON, R. (2003) Potassium channels. *FEBS Lett.* 555: 62-65.
- (2) NIXON, J. E.; WANG, A.; MORRISON, H. G.; McARTHUR, A. G.; SOGIN, M. L.; LOFTUS, B.J. y SAMUELSON, J. (2002) A splicesomal intron in *Giardia lamblia*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 422-431.
- (3) LANGER, T. y NEUPERT, W. (1994) Chaperoning mitochondrial biogenesis. en: *The Biology of Heat Shock Proteins and Molecular Chaperones* (Morimoto, R. I., Tissieres, A. and Georgopoulos, C., Eds.), pp. 53-83. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview, NY.
- (4) FELDMANN, H. (2004) Forty years of FEBS. Blackwell Publishing Ltd. Oxford.

• TABLAS

Cada tabla debe ir preparada en hoja individual, a doble espacio y numeradas consecutivamente con números arábigos en el orden en el que aparecen en el texto. No duplicar material que ya haya sido presentado en una figura.

• LEYENDAS DE FIGURA

Las leyendas deben ir numeradas con números arábigos en el mismo orden en el que aparecen en el texto. El título de la leyenda de la figura no debe aparecer dentro de la propia figura, y debe proporcionarse suficiente información para que la figura sea inteligible sin hacer referencia al texto. Dentro de la leyenda deben ser explicados todas las abreviaturas y símbolos. Las leyendas de figura aparecerán todas de manera consecutiva en hoja aparte.

• FIGURAS

La revista solicita un juego completo de figuras. En el reverso de cada figura debe ir marcado en lápiz el número de cada figura, su orientación y el nombre del primer autor.

Blanco y negro

La revista alienta el envío de figuras en blanco y negro. Éstas deben ser impresiones láser de dibujos en blanco y negro y fotografías en brillo de alto contraste de todas las figuras de semitono, por ejemplo, microfotografías, geles, etc.

Color

Proporcionar impresiones en papel brillante donde los símbolos y texto se aprecien claramente frente al fondo de la figura. El Editor y el Comité Editorial seleccionarán las figuras en color que serán publicadas.

Las figuras en color deben tener un alto contraste, sin fondo coloreado y con la posibilidad de aparecer en blanco y negro en la versión impresa de la revista.

Como se indicó previamente, si el envío del manuscrito se realiza vía e-mail, no es necesario mandar el juego completo de figuras impreso en papel.

PERMISOS

Citaciones directas, tablas o ilustraciones tomadas de material protegido por copyright, deben ir acompañadas del permiso escrito del Editor y el autor original para poder ser utilizadas.

REVISIÓN Y PUBLICACIÓN

Todos los manuscritos enviados para publicación serán revisados por dos evaluadores del área de referencia del trabajo. El Editor elegirá los evaluadores más apropiados para cada manuscrito. El manuscrito que requiera más de una revisión o que en el plazo superior a dos meses no sea remitido a la revista desde la decisión editorial inicial, se considerará como un nuevo envío.

La revista no realiza cargos por página. Una vez que el trabajo ha sido publicado, se envían 25 copias impresas del mismo al autor. También se proporcionará la versión en PDF del artículo.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

A. Editorial Policy

1. *ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA* is a quarterly journal that publishes basic and applied research on pharmaceutical sciences and related areas.

2. A manuscript is accepted for consideration for publication with the understanding that it has not been published elsewhere (except in abstract form), that it is not concurrently under review elsewhere, that its publication has been approved by all the authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities in the laboratories where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in either the same or another language, without the consent of the Editors and the Publisher.

Responsibility for the accuracy of the material in the manuscript, including bibliographic citations, lies entirely with the authors.

Upon acceptance of an article, authors will be asked to transfer copyright.

The journal publishes articles written in Spanish or English.

3. An original, a copy, and the electronic version on CD of the manuscript should be sent with a cover letter to:

María Teresa Miras Portugal PhD.
Editor, ANALES DE LA REAL
ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA
Real Academia Nacional de Farmacia
C/ Farmacia, 11
28004 Madrid
Spain
Fax: 91 531 03 06

To submit the manuscript electronically as an attachment use the E-mail: edicion@ranf.com. The text and the figures should be submitted in separate files. The accepted formats are: .doc (Word) for the text, and TIFF, JPG or PPT (Power Point) for figures.

4. Types of Manuscript.

The journal will consider and publish the following:

- **REVIEWS:** should be no longer than 4,000 words (excluding abstract, references, title page but including legends to figures and tables) and the reference list need not be exhaustive (no more than 40). While most reviews are invited by the Editors, authors interested in contributing reviews are requested to first contact the Editor.
- **ORIGINAL ARTICLES:** should be no longer than 4,000 words (excluding abstract, title page, and references, but including legends to figures and tables), and include no more than 40 references.
- **RAPID COMMUNICATIONS:** brief, definitive reports. The manuscript should be identified as such in the cover letter. The length should no longer than 2,500 words including references (no more than 10) and with a maximum of three figures/tables.
- **LETTERS TO THE EDITOR:** should be no longer than 1,000 words and include no more than three bibliographic references. Letters should focus on commenting or enlarge previous published articles, or deal with some aspects of educational or sanitary policy and pharmaceutical sciences.
- **ACADEMIC INFORMATION:** this section will inform about different courses, scientific sessions and others events that the journal deem appropriate.

B. Manuscript Organization

All elements of a manuscript should be double-spaced, and all pages must be numbered in the upper right corner, starting with the title page. Manuscripts describing original research should contain, in this order, the following elements:

1. TITLE PAGE

Title

It must be in Spanish and in English. No more than 100 characters, not including spaces between words.

Author Names

The full names of all authors and their institutional affiliation. In a multi-authored work involving more than a single institution, indicate individual affiliation by means of a superscript Arabic number.

Keywords

Five keywords (in Spanish and in English) that do not appear in the title itself.

Contact Information

Name, address, telephone number, fax number, and e-mail address for author to whom proofs should be sent.

List of Abbreviations

Include the expansions and list in the order of their mention in the paper.

2. ABSTRACT PAGE

Should contain the summary in both Spanish and English. Write as continuous text organized as background and rationale for the study, main results, and conclusions. Do not exceed 250 words.

3. MANUSCRIPT SECTION

• INTRODUCTION

Provide the minimum background information that will orient the general reader.

• MATERIAL AND METHODS (EXPERIMENTAL PROCEDURES)

Provide a level of detail such that another investigator could repeat the work; for methods that are used without significant modification,

citation of the original work will suffice.

Human Subjects

For reports of research using human subjects, provide assurance that (a) informed consent in writing was obtained from each patient and (b) the study protocol conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the appropriate institutional review committee. Refer to individual patients by number, not by initials.

Animal Experimentation

In studies involving animal experimentation, provide assurance that all animals received humane care according to the criteria outlined in the «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» prepared by the National Academy of Sciences and published by the National Institutes of Health (NIH publication 86-23 revised 1985).

Manufacturers

Include the names and locations (city and state or country) of manufacturers when mentioning proprietary drugs, tools, instruments, software, etc.

• RESULTS

Present the major findings of the study in graphic form if practicable. Do not illustrate minor details if their message is conveyed adequately by simple descriptive text. Mention all tables and figures.

• DISCUSSION

In the discussion, concisely present the implications of the new findings for the field as a whole, minimizing reiteration of the results, avoiding repetition of material in the introduction, and keeping a close focus on the specific topic of the paper.

• **ACKNOWLEDGMENT**

Acknowledge personal assistance and providers of special reagents. Grant and other financial support should be listed in this section.

• **REFERENCES**

These should be numbered in parentheses on the line, e.g. (7), or (11-13,17), in order of citation in the text. The list of references will be printed at the end of the paper. Articles may only be cited as «in press» if a copy of the acceptance notice is supplied at the time of submission. References should include the title of the article and be cited as follows:

Examples of journals (1) (2) and books (3) (4):

- (1) MacKINNON, R. (2003) Potassium channels. *FEBS Lett.* 555: 62-65.
- (2) NIXON, J. E.; WANG, A.; MORRISON, H. G.; McARTHUR, A. G.; SOGIN, M. L.; LOFTUS, B. J. & SAMUELSON, J. (2002) A splicing intron in *Giardia lamblia*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 422-431.
- (3) LANGER, T. & NEUPERT, W. (1994) Chaperoning mitochondrial biogenesis. in: *The Biology of Heat Shock Proteins and Molecular Chaperones* (Morimoto, R. I., Tissieres, A. and Georgopoulos, C., Eds.), pp. 53-83. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview, NY.
- (4) FELDMANN, H. (2004) Forty years of FEBS. Blackwell Publishing Ltd. Oxford.

• **TABLES**

Prepare tables on individual sheets of paper, double-spaced, and numbered consecutively with Arabic numerals in the order of their appearance in the text. Do not duplicate material presented in a figure.

• **FIGURE LEGENDS**

Number with Arabic numerals in the order mentioned in the text. Provide a title (this should not appear on the figure itself) and sufficient explanation to render the figure intelligible without reference to the text. Explain all abbreviations and symbols. Type figure legends consecutively on a separate sheet of paper.

• **FIGURES**

The Journal requires *one* set of figures. Mark the back of each figure in pencil with the figure number, its orientation, and the name of the first author.

Black and White

B/W figures are encouraged. Provide clean laser prints of black and white drawings and high-contrast glossy 18-cm-wide photographs of all halftone figures, e.g., photomicrographs, gels, etc.

Colour

Provide glossy prints in which lettering and symbols are clearly visible against the background. The Editor and the Editorial Committee will select the colour figures to be published.

As for the printed figures they should be contrasted, without colour background, and with possibility to appear in black and white in the printed version.

As indicated, if submission is carried out via e-mail, no printed figures are required.

PERMISSIONS

Direct quotations, tables, or illustrations taken from copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the publisher and the original author.

PEER REVIEW AND PUBLISHING

The Journal uses anonymous peer review in evaluating manuscripts for publication. The Editor will choose the appropriate reviewers for each manuscript. A manuscript requiring more than a single revision or returned

beyond 2 months of the date of the initial decision will be considered a new submission.

There are no page charges. Twenty-five offprints are provided free of charge to the corresponding author of each accepted article. The article in PDF version is also provided.



MINISTERIO
DE EDUCACIÓN
Y CIENCIA

www.ranf.com

CODEN ARAFAY – 72[E]-227/468

ISSN 1697-4271